

Les infections biliaires à Bacille " Perfringens "

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 29 mars 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LÉVY (Jacques)

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine de Nancy

Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

né le 2 février 1906, à Belfort (Territoire de Belfort)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur.	Président.	
		P. PARISOT, Profess. hon.	{	
		RICHON, Professeur		Juges.
		CAUSSADE, Professeur. . .		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac

1933

Les infections biliaires à Bacille “ Perfringens ”

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 29 mars 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LÉVY (Jacques)

Interne des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine de Nancy

Diplômé d'Hygiène et de Bactériologie

né le 2 février 1906, à Belfort (Territoire de Belfort)

Examineurs de la Thèse : { MM. de LAVERGNE, Professeur. Président.
P. PARISOT, Profess. hon. {
RICHON, Professeur } Juges.
CAUSSADE, Professeur. . . }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac

1932

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I U

WEISS, O $\star$, I U ; BOUIN, O $\star$, I U

ANCEL, $\star$, I U ; GARNIER, $\star$, I U ; MACÉ, $\star$, I U ; P. PARISOT, O $\star$, I U

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O $\star$, I U .
Clinique médicale	M. ETIENNE, $\star$, I U .
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I U .
Clinique des maladies syphilit. et cutanées..	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U .
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FROELICH, $\star$, I U .
Physiologie	M. LAMBERT, $\star$, I U .
Clinique obstétricale et d'accouchements....	M. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I U .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, $\star$, I U .
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, O $\star$, I U .
Histologie	M. COLLIN, $\star$, I U .
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I U .
Clinique médicale	M. RICHON, $\star$, I U .
Chimie médicale	M. ROBERT, $\star$, I U .
Thérapeutique	M. PERRIN, $\star$, I U .
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, O $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, I U .
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, A I U .
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, U .
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I U .
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U .
Histoire naturelle et parasitologie.....	M. G. THIRY, $\star$, I U Pr. sans chaire.

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Enseignement social de la tuberculose.....	M. J. PARISOT, O $\star$, I U , profess.
Clinique des maladies tuberculeuses (I).....	M. M. PERRIN, $\star$, I U , professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I U , professeur.
Pathologie générale et expérimentale.....	M. P. SIMONIN, $\star$, A U , agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (I).....	M. SIMONIN, $\star$, A U , agrégé.
Clinique gynécologique et pathologie externe (I)	M. A. BINET, $\star$, I U , agrégé.
Propédeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A U , agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U , professeur
Cours d'embryologie et d'histologie	M. WATRIN, $\star$, I U , agrégé.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I U , agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I U , agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I U , agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A U , agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A U , agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. MUTEL, $\star$, I U , agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, U docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. BARTHÉLEMY, $\star$, I U .	MM. VERMELIN, $\star$, A U .	MM. DROUET, A U .
LAMY, $\star$, I U .	GUILLEMIN, A U .	SIMONIN, A U .
MUTEL, $\star$, I U .	ABEL, $\star$, A U .	BINET, $\star$, I U .
WATRIN, $\star$, I U .		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I U ; S. REMY, I U ; BUSQUET, I U ; JOB, $\star$, I U .
FAIRISSE, I U .

M. E. TRIBOLET, I U , Secrétaire.

(I) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

*Je ferai de mon mieux pour suivre
l'exemple qu'il m'a donné.*

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
ET DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE

A MES AMIS



A mon Maître et Président de Thèse:

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. DE LAVERGNE

Professeur de Bactériologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Juges:

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE PARISOT

Professeur honoraire
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CAUSSADE

Professeur de Clinique médicale infantile
Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Maîtres dans les Hôpitaux et à la Faculté

INTRODUCTION

Le domaine du rôle pathogène des microbes anaérobies est encore bien incomplètement exploré; leur classification bactériologique est encore quelque peu imprécise.

Parmi eux, une place à part doit être faite au Bacille *Perfringens*. Sa personnalité bactériologique est nettement marquée: c'est un long bacille sporulé, à bouts carrés, prenant bien le Gram; il est résistant et pousse facilement sur presque tous les milieux, pourvu qu'il y ait anaérobiose. Il est donc facile à reconnaître. Son rôle pathogène est également bien connu.

Décrit pour la première fois en France par VEIL-LON et ZUBER en 1898, dans un cas d'appendicite gangreneuse, il est retrouvé par GUILLEMOT dans les pleurésies putrides, par RIST dans les otites fétides, par COTTET dans les infections urinaires.

La thèse de JEANNIN ouvre le grand chapitre des infections puerpérales à Bacille *Perfringens*. La guerre 1914-1918 permet l'étude de la gangrène gazeuse, où souvent cet anaérobie joue un rôle de premier plan. Les nombreuses observations ainsi recueillies permettent de démontrer l'existence de véritables

septicémies à *B. Perfringens* avec leur expression clinique habituelle: l'ictère hémolytique. Celui-ci, bien étudié en 1911 par WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI, LÉON-KINDBERG, est ensuite fréquemment décrit; sa symptomatologie se précise: la coexistence d'ictère et de cyanose oriente le diagnostic clinique.

En 1927, le rapport de M. le Professeur DE LAVERGNE au Congrès de Médecine, met bien au point les connaissances déjà acquises sur les septicémies à *B. Perfringens*. Le sujet est repris, peu de temps après, par BAIZE dans une revue générale de la *Gazette des Hôpitaux*. Récemment la thèse d'AMESTOY, celle de WEILL constituent d'excellentes études d'ensemble de la question des infections puerpérales. WEINBERG de son côté précise les multiples indications du sérum anti-perfringens. Il démontre expérimentalement l'action hémolytique des toxines du Bacille *Perfringens*, et lui fait prendre rang parmi les agents infectieux de l'anémie pernicieuse.

Tel est, rapidement esquissé, l'historique des travaux français sur le rôle pathogène du Bacille *Perfringens*, tel est le bilan des connaissances classiques. L'étude que nous allons entreprendre s'éloigne quelque peu de ces notions bien établies. Elle se limite à un domaine mal précisé jusqu'ici: celui des infections biliaires à bacille *Perfringens*. Leur histoire clinique n'est pas écrite, leur existence même mise en doute. M. le Professeur DE LAVERGNE a observé récemment un cas d'ictère catarrhal, suivi d'un ictère hémolytique fugace, avec présence du Bacille *Perfringens* dans le sang. A cette occasion, il a étudié expérimenten-

talement les infections biliaires à Bacille *Perfringens*. Il a cherché à réunir, à grouper les observations cliniques qui en ont été publiées.

M. le Professeur DE LAVERGNE a bien voulu nous associer à ses travaux et nous a invité à en faire le sujet de cette thèse. Il nous a, en outre, entouré constamment de ses conseils et guidé pas à pas dans nos recherches. Pour l'accueil si aimable qu'il nous a réservé dans son laboratoire, pour l'aide qu'il nous a apportée dans notre travail, nous lui devons beaucoup. Nos plus vifs remerciements traduiront encore bien mal toute notre reconnaissance.

Notre thèse comprendra une étude expérimentale et une étude clinique des infections biliaires à Bacille *Perfringens*. Dans la première partie, nous avons cherché à provoquer le passage du bacille dans la bile; nous nous sommes demandé ensuite quel pouvait être l'avenir du *B. Perfringens* parvenu dans les voies biliaires; nous avons aussi précisé les caractères des cultures de cet anaérobie en milieu bilié.

Dans la seconde partie, étude clinique, nous avons surtout fait un travail de bibliographie. Sur le sujet que nous étudions, ont paru surtout des études allemandes et aussi quelques travaux de langue anglaise. La littérature française, plus pauvre, ne nous a fourni que de rares observations. Après réunion et groupement de tous les cas que nous avons pu découvrir, nous essayons d'en déduire les caractères cliniques généraux des infections biliaires à *B. Perfringens*.

Dans un dernier chapitre enfin, notre but sera de montrer que les caractères cliniques de ces infections biliaires s'harmonisent avec les caractères biologiques du bacille, que la bactériologie permettait de prévoir ce que les cliniciens ont réellement observé, qu'ici encore laboratoire et clinique arrivent par des voies différentes aux mêmes conclusions, qui en acquièrent de ce fait un double prix.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Mécanismes d'infection des voies biliaires

L'infection biliaire à *B. Perfringens* comme toute infection biliaire peut se produire par deux voies différentes. Elle est dite ascendante si les microbes pathogènes proviennent de l'intestin et remontent vers les voies biliaires. Jadis seul connu, ce mécanisme d'infection paraît aujourd'hui peu fréquent. On en peut rapprocher l'infection autogène: le dernier segment du cholédoque, le segment pariétal est normalement habité par quelques espèces saprophytes. Celles-ci peuvent, dans certaines conditions, voir leur virulence s'accroître et provoquer une infection dite autogène.

A l'opposé, les agents infectieux peuvent provenir du sang. Ils sont arrêtés par le foie, rejetés avec la bile dans les canaux biliaires. C'est l'infection descendante, d'origine hématogène. Elle est la plus communément admise aujourd'hui. ABRAMI dans sa thèse a bien montré la très grande fréquence de ce mode d'infection.

Tout récemment des auteurs américains, notamment PETERMANN, ont conçu un peu différemment la

pathogénie des infections biliaires. Pour eux, l'infection biliaire, ascendante, descendante ou autogène est rare. Ce n'est pas la bile qui apporte les microbes à la vésicule, mais bien les vaisseaux sanguins qui irriguent cette vésicule (origine hématogène) et plus souvent encore les voies lymphatiques. Origine hématogène directe sans l'intermédiaire du foie, origine lymphatique, telles seraient les sources d'infection les plus fréquentes des voies biliaires. Ces notions récentes sont intéressantes à connaître. Mais elles demandent des recherches de contrôle et ne sont pas encore classiques. Aussi nous en tiendrons-nous simplement aux anciennes conceptions. Deux modes d'infection sont possibles : voie descendante d'origine sanguine, voie ascendante d'origine intestinale ; l'infection autogène rentre dans le cadre de l'infection ascendante, dont elle ne constitue qu'une variété.

**Chez l'Homme, le *B. Perfringens* est normalement
dans l'intestin,
pathologiquement dans le sang**

Les infections biliaires à *B. Perfringens* relèvent, elles aussi, de cette double pathogénie. En conséquence, démontrer la présence de cet anaérobie dans le sang d'une part, dans l'intestin de l'autre, c'est apporter déjà une contribution à notre étude.

Or de nombreux travaux ont déjà été consacrés à ces questions. Ils ont établi que le *B. Perfringens* fait partie de la flore normale de l'intestin humain.

TISSIER admet sa présence dans le méconium. Mais pour lui ce germe disparaît vite des selles, beaucoup plus vite d'ailleurs chez l'enfant au sein que chez l'enfant allaité artificiellement. On ne rencontre le *B. Perfringens* dans la flore intestinale du nourrisson que dans certains cas pathologiques, notamment dans certaines diarrhées dont il est l'agent causal (TISSIER 1905) et dans le melæna des nouveau-nés, où il jouerait aussi un rôle pathogène (KLEINSCHMIDT 1928). Vers l'âge de 18 mois, le Bacille *Perfringens* réapparaît dans les selles et à partir de ce moment fait constamment partie de la flore intestinale. Le Professeur Elie METCHNIKOFF dans ses études sur les bactéries putréfactives de l'intestin peut dire dès 1908: « Le *B. Perfringens* est un hôte habituel de la flore intestinale de l'Homme et de beaucoup de Vertébrés. Pour ce qui concerne l'homme adulte, le fait a été établi à l'unanimité par un grand nombre de chercheurs. » GUSARTSCHIK trouve le *B. Perfringens* dans les selles 22 fois sur 41 cas. SVARTZ le rencontre plus fréquemment: 44 fois sur 45 examens. Cherchant une nouvelle souche de *B. Perfringens*, M. le Professeur DE LAVERGNE est parvenu très facilement à isoler ce germe en culture pure au troisième examen de selles pratiqué.

Nous pouvons donc admettre que le *B. Perfringens* est une des bactéries constitutives de la flore intestinale normale. Il serait intéressant de préciser à quel étage du tube digestif on le rencontre, et de voir s'il est un hôte habituel du duodenum. Ici surgissent malheureusement de grandes difficultés d'étude.

Tous les auteurs admettent cependant que le *B. Perfringens* anaérobie strict est abondant dans le gros intestin. Tous aussi reconnaissent que le duodenum est pauvre en microbes: l'acidité gastrique y fait encore sentir son pouvoir antiseptique; les sécrétions duodénale, biliaire et même pancréatique, exercent elles aussi une action stérilisante; enfin, l'oxygénation assez grande du milieu ne permet guère le développement des anaérobies. Aussi, dans le duodenum trouve-t-on peu de microbes et surtout des aéro-anaérobies facultatifs. C'est dans la première moitié du grêle, semble-t-il, que le *B. Perfringens* fait son apparition, pour devenir de plus en plus abondant jusqu'au rectum. Sa présence dans le duodenum doit être tout à fait exceptionnelle; nous ne l'avons pas trouvée signalée.

Présent normalement dans l'intestin, le *B. Perfringens* ne se trouve au contraire dans le sang qu'à l'état pathologique, soit au cours de bactériémies transitoires, soit au cours de septicémies véritables.

Les bactériémies transitoires, décrites par GARNIER et SIMON en 1907, étudiées à nouveau par BÉZ et SCHREIBER en 1927, se voient dans des états infectieux légers, d'origine intestinale, et même dans la fièvre typhoïde, ou alors à la suite d'infections variées très graves, le plus souvent arrivées au stade préagonique.

Les septicémies à *B. Perfringens*, relèvent, surtout de deux domaines, celui de l'obstétrique avec les infections puerpérales, et celui de la chirurgie de guerre avec la gangrène gazeuse des membres. Mais

dans ces deux ordres de cas, la gravité est extrême, et la mise en évidence du *B. Perfringens* dans le sang est suivie le plus souvent d'une mort rapide. Aussi ne semble-t-il pas, dès l'abord, que les infections biliaires puissent souvent, chez l'Homme, succéder à des septicémies. Celles-ci, trop rapidement mortelles, ne laissent pas aux complications secondaires le temps d'évoluer et de se traduire par une symptomatologie clinique.

Mais placées entre ces deux sources d'infection, l'intestin et le milieu sanguin, les voies biliaires n'en restent pas moins doublement exposées à l'infection par le *B. Perfringens*, et l'on peut prévoir qu'elles seront facilement envahies si le pouvoir pathogène du germe s'accroît ou si les processus physiologiques de défense locale viennent à faiblir.

Chez l'animal, le *B. Perfringens* saprophyte des voies biliaires

Le *B. Perfringens* est dans l'intestin des animaux comme dans celui de l'Homme. La démonstration en a été faite maintes fois. TISSIER, pour qui cependant le *B. Perfringens* ne se trouve pas dans l'intestin du nourrisson sain, reconnaît son existence normale dans la flore intestinale des jeunes chiens ou des jeunes chats en lactation. Jean CHOUKEVITCH, en 1913, étudiant la flore microbienne du gros intestin, trouve, aussi bien chez le bœuf que chez le mouton, le *B. Perfringens* dans tous les cas examinés. Un autre cher-

cheur, ROUGENTZOFF, comparant la flore intestinale des lapins nourris de carottes et de lapins soumis à l'inanition, trouve, dans les deux cas, le *B. Perfringens* dans l'intestin. Cet auteur signale aussi l'extrême rareté des microbes dans le duodenum.

En outre, chez l'animal, on a pu étudier le microbisme normal des voies biliaires. Ces recherches ont été entreprises par GILBERT et LIPPMANN en 1902. Tous les résultats obtenus sont réunis dans la thèse de LIPPMANN en 1904. Les expériences ont surtout porté sur le chien. Nous reproduisons ici les tableaux de la thèse de LIPPMANN, qui sont plus explicites que toute analyse :

THÈSE DE LIPPMANN

LE MICROBISME NORMAL DES VOIES BILIAIRES

MICROBISME NORMAL DU CHOLÉDOQUE CHEZ LE CHIEN

Tiers moyen — Tiers supérieur

Expériences	Milieux aérobies	Milieux anaérobies
—	—	—
Tiers moyen :		
	Entérocoque	Entérocoque
Exp. I		Funduliformis
— II ...	Staphylocoque blanc	Perfringens
		Entérocoque
		Staphylocoque blanc
— III ..	—	Perfringens
		Fragilis
— IV ..	Coli Bacille	Perfringens
	Entérocoque	Entérocoque
		Coli Bacille

Tiers supérieur :

Exp. I	—	Funduliformis
— II . . .	—	Entérocoque Perfringens
— III ..	—	Perfringens Fragilis
— IV ..	—	Entérocoque

MICROBISME NORMAL DE LA VÉSICULE

Expériences		Milieux aérobies	Milieux anaérobies
—		—	—
Exp. I (Chien).		—	Entérocoque Radiiformis
— II	— .	—	—
— III	— .	—	—
— IV	— .	Coli Bacille	Coli Bacille Entérocoque
— V	— .	—	Funduliformis
— VI	— .	—	Fragilis
— VII	— .	—	Entérocoque Radiiformis
— VIII	— .	—	Fragilis Streptobacillus fusiformis
— IX	— .	—	Funduliformis Fragilis
— X	— .	Coli Bacille	Coli Bacille Funduliformis

— XI (Chat) .	—	Funduliformis
— XII — .	—	Perfringens Ramosus
— XIII (Porc) .	—	Funduliformis
— XIV — .	—	Funduliformis
— XV (Bœuf).	—	Funduliformis
— XVI — .	—	Funduliformis Perfringens Ramosus
— XVII (Lapin).	—	—
— XVIII — .	—	—
— XIX — .	—	—
— XX — .	—	—

MICROBISME NORMAL DES CANAUX HÉPATIQUES

Expériences	Milieux aérobies	Milieux anaérobies
Chiens I, II et IV .	—	—
Chien III	—	Bacillus Funduliformis

MICROBISME NORMAL DES VOIES BILIAIRES INTRA-HÉPATIQUES

Expériences	Milieux aérobies	Milieux anaérobies
Chiens I, II	—	—
Chat III	—	—
Chiens IV et V . . .	—	—
Chien VI	—	Bacille Perfringens
Chat VII	—	—

En résumé, le cholédoque contient toujours des microbes anaérobies. Sur huit examens pratiqués, on a trouvé cinq fois le *B. Perfringens*.

Le contenu vésiculaire est rarement stérile. Le plus souvent sa flore est anaérobie, mais on n'y retrouve le *B. Perfringens* que deux fois sur vingt examens.

Sur le même point, ABRAMI, pour soutenir sa théorie des infections descendantes, a fait, lui aussi, quelques recherches. Il aboutit à des conclusions différentes. Il a expérimenté sur onze lapins et cinq chiens. Il a prélevé isolément la bile des différents segments des voies biliaires, séparés les uns des autres par des ligatures aseptiques. Dans tous les cas examinés, la bile vésiculaire, celle des canaux cystique et cholédoque dans ses deux tiers supérieurs, sont restées stériles hormis deux exceptions : une fois colibacille, une fois subtilis. Au contraire, toujours la culture de la bile du segment pariétal du cholédoque a montré la présence de nombreux germes aérobies et anaérobies, parmi lesquels le *B. Perfringens* a été parfois identifié.

ABRAMI donne d'ailleurs une autre preuve encore de cette infection constante du segment pariétal du cholédoque. Il place des ligatures le plus bas possible sur le cholédoque, et par ce procédé il détermine une infection de toutes les voies biliaires, une fois sur trois chez le lapin, deux fois sur trois chez le chien. Chez le lapin, cette infection était purement colibacillaire. Chez le chien, au colibacille s'associait, dans un cas le staphylocoque doré, dans l'autre l'entérocoque et le *B. Perfringens*.

LIPPMANN d'une part, ABRAMI de l'autre, s'accordent sur la présence possible du *B. Perfringens* dans les canaux biliaires normaux. Mais, pour celui-ci, le germe est localisé au tout dernier segment du cholédoque; pour celui-là, il est plus haut, au tiers supérieur du cholédoque et dans la vésicule.

Nous retiendrons surtout que, chez l'animal normal, le *B. Perfringens* peut vivre en saprophyte dans les voies biliaires, mais qu'on l'y rencontre rarement.

Les infections biliaires expérimentales

Expérimentalement, on peut provoquer chez l'animal, de façon certaine, le passage du *B. Perfringens* dans la bile après septicémie.

Les anciens auteurs avaient déjà remarqué que le *B. Perfringens* peut donner des localisations hépatiques, mais que ces localisations sont des abcès ordinaires, non des abcès putrides. En 1904, dans les belles recherches de GUILLEMOT, HALLÉ et RIST, nous trouvons l'expérience suivante :

« *Lapin XXVIII.* — Inoculation dans les veines de 1 cm³ de liquide pleural du cobaye VIII (*B. Perfringens* en culture pure). Les urines deviennent sanguinolentes. L'animal meurt en six jours. A l'autopsie on trouve plusieurs abcès hépatiques, contenant le bacille *Perfringens*. Il y a péritonite de voisinage. » Comme on le voit, les auteurs ne signalent ni la présence de gaz, ni la mauvaise odeur, alors qu'ils avaient noté avec soin la présence de gaz putrides

dans la plèvre du cobaye VIII, et que la souche n'avait rien perdu de son pouvoir pathogène puisque « le cobaye X reçoit $1/2 \text{ cm}^3$ de liquide pleural du même cobaye VIII dans la plèvre droite. Mort le lendemain. Gaz dans la plèvre droite. Sang du cœur laqué. »

En 1907, RIST et RIBADEAU-DUMAS démontrent l'existence non seulement d'abcès du foie, mais encore d'angiocholite au cours des septicémies expérimentales à anaérobies. Pour eux, à côté de l'origine intestinale des infections biliaires à anaérobies, il faut penser aussi à l'origine sanguine. Nous rappellerons ici succinctement leurs expériences: des cultures des trois microbes anaérobies, le bacille thétoïdes de Guillemot et Rist, le bacille serpens de Veillon et Zuber, le bacille perfringens, sont injectées dans la plèvre du cobaye ou du lapin. Il en résulte la production d'une pleurésie putride. Ce liquide de pleurésie est alors injecté au lapin par voie intraveineuse. Sur trois lapins ainsi traités, deux meurent rapidement. Le troisième meurt le quatrième jour seulement, et l'autopsie démontre l'existence d'abcès du foie à microbes anaérobies, avec périhépatite et ulcération d'une plaque de Peyer du cœcum.

Histologiquement, l'examen du foie a montré d'une part des lésions inflammatoires correspondant aux abcès, d'autre part des lésions d'angiocholite sans péri-angiocholite.

Expériences personnelles

Nous avons repris cette étude, en prenant pour animal d'expérience le cobaye. Nous sommes partis d'une culture de *B. Perfringens* en bouillon sous huile de vaseline, culture repiquée 24 heures auparavant, mise à l'étuve à 37° et ayant abondamment poussé au moment des inoculations. Nous avons inoculé au cobaye 1 cm³ ou 1/2 cm³ de cette culture, par injection sous-cutanée sous la peau de la patte. Cette injection a toujours provoqué chez l'animal, localement, une gangrène gazeuse typique, avec vastes décollements remontant haut sur l'abdomen, débris sanieux et gaz putrides. Sur un lot de ces cobayes, nous avons laissé évoluer l'affection jusqu'à la mort de l'animal. L'autopsie a été pratiquée le plus tôt possible, et les prélèvements pour examen bactériologique pris sur ces cadavres. L'issue fatale n'a d'ailleurs jamais tardé plus de 72 heures. L'incision précocée des phlegmons gazeux ne nous a pas paru accroître de façon notable la survie des animaux. Un autre lot de cobayes a été sacrifié quelques heures après l'inoculation sous-cutanée, et les prélèvements effectués aussitôt. Ces prélèvements ont porté toujours sur le sang du cœur et la bile vésiculaire, parfois aussi sur l'urine vésicale. Les organes ont été cautérisés au fer rouge, et par l'escharre ainsi produite, une pipette stérile perforait les parois et permettait d'aspirer les liquides à examiner. Ceux-ci ont étéensemencés en bouillon profond sous huile de vaseline et placés à l'étuve à 37°.

EXPÉRIENCE I.

Trois cobayes reçoivent, sous la peau d'une patte, 1/2 cm³ de culture fraîche de *B. Perfringens*.

24 heures après. — L'un de ces trois cobayes est mort. On sacrifie l'un des deux survivants. Prélèvements aseptiques dans cœur, vésicule biliaire et vessie. Le lendemain on pourra mettre le *B. Perfringens* en évidence dans le tubeensemencé avec le prélèvement vésical.

48 heures après. — On sacrifie le troisième cobaye. On pratique les prélèvements de bile et de sang. Après séjour à l'étuve il y a culture, visible d'abord dans le tubeensemencé avec le sang, quelques heures après seulement dans le tube de la bile. *B. Perfringens* en culture pure dans les deux tubes.

EXPÉRIENCE II.

Un cobaye est inoculé avec 1 cm³ de culture fraîche en injection sous-cutanée. Il est sacrifié 17 heures après.

Présence du *B. Perfringens* dans le sang du cœur, l'urine vésicale et la bile vésiculaire. Ici encore la culture dans le tubeensemencé avec la bile apparaît plus tardivement que les deux autres.

EXPÉRIENCE III.

Un cobaye est inoculé avec 1 cm³ de culture fraîche de *B. Perfringens*. Il est sacrifié le lendemain.

Prélèvements dans la vésicule biliaire, le cœur, la vessie.

Après 5 heures, cultures nettes de *B. Perfringens* dans les tubes contenant prélèvements du cœur et de la vessie. Après 24 heures, cultures du *B. Perfringens* dans le troisième tube (bile).

EXPÉRIENCE IV.

On inocule par voie sous-cutanée six cobayes : trois avec 1 cm³ de culture fraîche de *B. Perfringens* (cobayes marqués de rouge), et trois avec 1/2 cm³ de la même culture (marqués de violet).

Le lendemain, soit 24 heures après, deux cobayes rouges et un violet sont morts.

On incise les phlegmons gazeux des trois autres.

Après 48 heures, on constate la mort d'un cobaye rouge et d'un violet. Le dernier périra quelques heures après.

Tous ces cobayes ont été autopsiés. Prélèvements pratiqués dans le cœur et la vésicule biliaire.

Toutes les cultures donnent du *B. Perfringens* à l'état pur, sauf un tube où la présence simultanée d'un coccus gram positif aéro-anaérobie peut être attribuée à une souillure accidentelle.

Dans la majorité des cas, les tubesensemencés avec la bile poussent avec retard par rapport aux tubes contenant le sang.

A la suite de ces expériences, on peut conclure :

1° L'injection de $1/2 \text{ cm}^3$ ou 1 cm^3 de culture fraîche de *B. Perfringens* par voie sous-cutanée au cobaye, détermine toujours l'apparition d'une gangrène gazeuse au point d'inoculation, et la mort de l'animal dans un délai de 48 heures environ.

2° Chez tous les animaux, après quelques heures, il y a présence du *B. Perfringens* dans le sang.

3° Chez tous il y a aussi présence du *B. Perfringens* dans la bile.

4° Dans les tubes ensemencés avec la bile, les cultures poussent avec retard par rapport aux tubes contenant les prélèvements du cœur.

Rappelons que, dès 1907, LEMIERRE et ABRAMI ont démontré que chez l'animal, par injection intraveineuse des germes les plus variés : bacilles du groupe typhique ou coli, staphylocoque doré, pneumobacille de Friedländer, bactériidie charbonneuse, on détermine presque à coup sûr, l'élimination de ces mêmes germes par la bile. Pour d'autres bactéries : pneumocoque, streptocoque, entérocoque, l'élimination par la bile serait beaucoup plus rare. FULD, en 1927, obtient lui aussi chez le chien, 10 minutes à 7 heures après l'injection intraveineuse, le passage du staphylocoque dans la bile.

Nos expériences permettent d'ajouter le *B. Perfringens* à la liste des germes, dont l'élimination par la bile est constante quand il y a septicémie. Elles démontrent aussi que chez le cobaye, la gangrène gazeuse s'accompagne toujours du passage dans le sang du *B. Perfringens*.

On distingue avec soin les bactériémies transitoires des septicémies. La bactériurie n'est pas non plus toujours synonyme d'infection urinaire. L'élimination des microbes par la bile ne se complique pas forcément d'infection biliaire.

« La présence de bacilles dans la vésicule et les voies biliaires, dit ROGER, dans son traité de physiologie, ne suscite souvent aucune réaction appréciable et ne provoque aucun trouble. Les bacilles qui colonisent ainsi dans les voies biliaires, s'éliminent constamment par les matières fécales, et les sujets sains porteurs de germes peuvent servir à la dissémination des infections. Dans d'autres cas, l'infection de la vésicule se traduit par le développement de lésions catarrhales qui finissent par guérir ou aboutissent au développement de cholécystites ou d'angiocholites suppurées. » Dans le premier cas, il y a « bactéricholie », simple décharge de germes sans lendemain, sans séquelles : les canaux biliaires sont intacts, la bile très rapidement redeviendra stérile. L'infection biliaire, au contraire, c'est la multiplication des germes dans les voies biliaires, dont les parois vont être lésées. L'élimination des microbes par la bile peut cesser, l'infection biliaire persistera. Elle évoluera pour son propre compte. C'est une localisation secondaire de l'infection originelle. Elle se traduira d'ordinaire par des symptômes cliniques particuliers, elle aura sa durée propre, son pronostic, sa thérapeutique.

Dans les septicémies expérimentales à *B. Perfringens*, y a-t-il seulement élimination transitoire des bactéries par la bile, ou bien infection biliaire vérita-

ble ? Autrement dit, il s'agit de savoir si le bacille *Perfringens* passe « en transit » dans les voies biliaires pendant la durée de la septicémie, ou si, à l'opposé, il « prend pied » dans la vésicule, s'y multiplie et y persiste, une fois l'infection sanguine terminée.

Il faut donc provoquer, chez le cobaye, une septicémie transitoire et curable à *B. Perfringens*, démontrer l'élimination du microbe par la bile pendant la septicémie, puis voir s'il persiste ou non dans la bile quand le sang est redevenu stérile. Mais la tâche n'est pas facile, car le cobaye est extrêmement sensible au *B. Perfringens*.

Anaérobie strict, cet agent pathogène ne trouve pas dans le sang des conditions favorables à son développement. Il n'y persiste que si un foyer d'infection locale déverse constamment le bacille dans le courant circulatoire, et alors la mort survient rapidement. Dans les autres cas, le bacille ne se retrouve dans le sang que d'une façon transitoire, et la guérison est possible.

Aussi, avons-nous d'abord cherché à produire un foyer gangréneux local, rapidement curable. Pour cela, nous avons injecté par voie sous-cutanée à des cobayes $2/10^6$ de cm^3 , puis $1/10^6$ de cm^3 d'une culture semblable à celle qui avait servi à nos premières expériences. Les cinq animaux ainsi traités ont fait des phlegmons gangréneux étendus, et sont tous morts en trois jours au maximum. Ils nous ont permis encore une fois de vérifier, dans ces infections mortelles, la présence du *B. Perfringens* en culture pure

et dans le sang et dans la bile. Mais notre but n'était pas atteint. Nous avons alors introduit directement quelques gouttes de culture dans la vésicule, mise à nu par une petite incision cutanée, et suturée immédiatement après l'expérience. Mais les cobayes moururent rapidement, probablement par infection du péritoine, la suture de l'orifice laissé par l'aiguille sur la vésicule étant impossible. C'était un nouvel échec.

Un dernier procédé, l'injection intracardiaque de faibles doses de culture, nous permit enfin de réaliser chez le cobaye des infections sanguines transitoires et curables. L'injection intracardiaque est faite sans anesthésie, et au travers des téguments de la région précordiale simplement épilés et iodés. L'irruption brusque du sang dans la seringue indique que l'aiguille est dans le cœur.

EXPÉRIENCE I.

Le 21 novembre 1932. — Injection à un cobaye de $1/2$ cm³ de culture de *B. Perfringens* (culture en bouillon, repiquée 24 heures auparavant) dans le cœur.

Le 24 novembre 1932. — On sacrifie le cobaye. Prélèvements: sang, bile, urine.

Présence de *B. Perfringens* dans le tubeensemencé avec le sang.

Pas de culture dans les tubes contenant la bile et l'urine.

EXPÉRIENCE II.

Le 21 novembre 1932. — $1/2$ cm³ de culture fraîche de *B. Perfringens* à un cobaye (injection intracardiaque).

Cobaye sacrifié le 26.

Après prélèvements aseptiques, ensemencements en bouillon profond sous huile de vaseline, et séjour de 24 heures à l'étuve, le sang et la bile se montrent stériles.

EXPÉRIENCE III.

Le 15 décembre 1932. — Injection intracardiaque à deux cobayes de $1/2$ cm³ de culture.

L'un des cobayes meurt 5 heures après l'injection.

L'autre est sacrifié le 19 décembre. Les liquides prélevés (sang et bile) ne donnent lieu à aucune culture en anaérobiose.

EXPÉRIENCE IV.

Le 16 décembre 1932. — Injection intracardiaque à un cobaye de $1/2$ cm³ de culture de *B. Perfringens*.

Cobaye sacrifié le 18 décembre. Présence de *B. Perfringens* dans les bouillons ensemencés avec le sang et la bile.

EXPÉRIENCE V.

Le 19 décembre 1932. — Injection intracardiaque de $1/2$ cm³ de culture à un cobaye.

Animal sacrifié le 20 décembre. Le sang et la bile sont stériles.

EXPÉRIENCE VI.

Le 28 décembre 1932. — Deux cobayes reçoivent dans le cœur $1/2 \text{ cm}^3$ de culture de *B. Perfringens*.

L'un des cobayes meurt le 29 au matin. Les cultures montrent la présence du *B. Perfringens* dans le sang du cœur, la bile vésiculaire, l'urine vésicale.

Le 31 décembre, on sacrifie le cobaye survivant. La bile et le sang contiennent le *B. Perfringens*.

EXPÉRIENCE VII.

Le 31 janvier 1933. — Injection intracardiaque de $1/10^{\circ}$ de cm^3 de culture en bouillon de *B. Perfringens* à deux cobayes.

L'un meurt quelques heures après l'injection. L'autre est sacrifié le 7 février par inhalation de chloroforme.

Aucun germe ne pousse en anaérobiose, ni dans le sang, ni dans la bile, mis en culture.

EXPÉRIENCE VIII.

Le 1^{er} février 1933. — Injection intracardiaque à trois cobayes de $1/10^{\circ}$ de cm^3 de culture.

L'un d'eux mourra 3 heures après l'injection. Sa bile prélevée contient le *B. Perfringens* à l'état pur.

Le 2 février un deuxième cobaye est mort, 29 heures après l'inoculation. L'autopsie montre une hémopéricarde putride et un hématome médiastinal également infecté. Le sang du cœur donne une culture de *B. Perfringens*. La bile est stérile.

Le 13 février on sacrifie le seul cobaye survivant. Sang et bile sont stériles.

CONCLUSIONS

1° Chez le cobaye, l'injection intracardiaque de faibles doses de cultures de *B. Perfringens* provoque, sauf exception, une bactériémie transitoire et curable.

2° Pendant la phase de bactériémie, il y a élimination du microbe dans la bile.

3° Quand cesse la bactériémie, le microbe disparaît de la bile vésiculaire.

Ces expériences montrent bien que le *B. Perfringens* ne cultive pas volontiers dans les voies biliaires intactes. Il n'y prend pas pied dans les conditions normales et l'infection biliaire véritable post-septicémique doit être exceptionnelle, à moins de lésions préexistantes des conduits biliaires.

ABRAMI s'est livré autrefois à des expériences du même type, avec le bacille d'Eberth. « Dans la bile, dit-il, on ne retrouve les bacilles d'Eberth qu'assez rarement après la fin de la bactériémie. Cependant, leur persistance dans la vésicule biliaire peut s'observer bien longtemps après la guérison de l'infection sanguine; nous l'avons plusieurs fois constatée 13 et 15 jours après l'inoculation intraveineuse, FÖRSTER et KAYSER, 6 semaines après; CUSHING, 3 mois; BLACHSTEIN, 109 jours; DÖRR, 120 jours; WELSCH, 128 jours après l'injection virulente. » En outre, le *B. d'Eberth* détermine, en s'éliminant par la bile, des altérations des voies d'excrétion: cholécystite catar-

rhale légère, ou cholécystite aiguë purulente, parfois avec ulcérations.

Le *B. Perfringens*, comme le *B. typhique*, s'élimine par la bile en cas de septicémie. Mais quand cet anaérobie a disparu du sang, on ne peut plus le retrouver dans les voies biliaires. Dans toutes nos expériences, la vésicule n'a jamais présenté de lésions macroscopiques.

Ces différences entre les deux germes, bien mises en évidence par les recherches de laboratoire, sont importantes, car elles permettent d'expliquer bien des faits cliniques.

Bacille Perfringens et Bile

L'infection biliaire vraie à *B. Perfringens* est exceptionnelle, alors que l'élimination par la bile de cette bactérie est constante au cours des septicémies.

Cherchant à s'expliquer cette anomalie, on est amené à penser que le *B. Perfringens* rencontre dans les voies biliaires des conditions défavorables à son développement. Pour le sang, c'est l'oxygénation trop grande du milieu qui empêche la multiplication du germe; mais dans la vésicule et le tiers supérieur du cholédoque, l'anaérobiose paraît être réalisée. Les principaux agents d'infection biliaire: colibacille, bacille du groupe typhique, sont des anaérobies facultatifs. Peut-être alors est-ce la bile elle-même qui, sans entraver complètement la culture du *B. Perfringens*, constitue pour lui un milieu peu favorable?

Pour vérifier cette hypothèse, aux expériences *in*

in vivo faites jusqu'ici, il faut substituer des expériences *in vitro*, pour étudier comment se comporte le bacille *Perfringens* en milieu bilié.

Cette étude a déjà été faite, et on admettait classiquement jusqu'ici que la bile empêchait le développement des cultures du *B. Perfringens*. C'est du moins une affirmation, émise pour la première fois en 1920, par GARNIER et REILLY, et reprise après eux par M. le Professeur DE LAVERGNE dans son rapport en 1927, par BAIZE dans une revue générale, par WEILL dans sa thèse.

Cette notion ne nous a pas paru s'accorder avec nos résultats expérimentaux, déjà obtenus. Elle est en opposition avec les constatations de quelques autres chercheurs. En effet, THIROLOIX et STÉVENIN, en 1908, étudient très complètement au point de vue bactériologique un bacille d'Achalme, agent d'une pleurésie putride. Ce bacille, disent les auteurs, est encore appelé bacille *Perfringens*, et plus loin ils constatent que ce microbe pousse sur bile.

De même, J. Loris MELIKÖW en 1913, cherchant à cultiver les bactéries des selles des typhiques, ense-mence sur bouillon dilué de bile à parties égales, afin d'avoir un bon milieu pour le bacille d'Eberth. Par ce procédé, il parvient aussi à mettre en évidence le *B. Perfringens*, dont la bile n'a donc pas entravé la culture.

En 1915, ROGER étudie le rôle antiputride de la bile. Il constate que la bile favorise le développement du colibacille au détriment des anaérobies. « Ainsi, dit-il, le *B. Perfringens*, le *B. Butyricus*, quand ils

sont en culture pure, ne sont nullement gênés par la bile, mais dans une culture mixte avec le *B. Coli*, ils sont étouffés par leur associé. » ROGER montre aussi que la bile empêche l'action des ferments microbiens, tant de putréfaction que de fermentation.

Surpris par ces contradictions, nous avons entrepris quelques expériences de contrôle, pour établir exactement l'action de la bile sur le bacille *Perfringens*.

Mais on sait que c'est à la présence des sels biliaires que la bile doit la plupart de ses propriétés, et notamment son action favorisante ou empêchante sur les cultures bactériennes.

Nous avons donc institué deux séries d'expériences, l'une avec des solutions de sels biliaires à des concentrations variables, l'autre avec la bile de bœuf elle-même. Rappelons, pour fixer les idées, que chez l'Homme, les sels biliaires sont dans la bile à une concentration très légèrement inférieure à 1/100°.

EXPÉRIENCE I.

Une souche de *B. Perfringens*, datant de 24 heures, ayant subi au préalable un passage sur le cobaye, est ensemencée en bouillon profond, additionné de taurocholate de soude à des dilutions variables : 1/10°, 1/50°, 1/100°, 1/500°, 1/1000°.

Après un séjour de 3 heures à l'étuve, à 37°, on observe déjà une culture abondante dans les tubes au 1/50°, 1/100°, 1/500°, 1/1000°, mais rien n'a poussé dans le tube au 1/10°.

5 heures et demie plus tard, début de culture dans le tube au 1/10°. Dans le même tube, après 24 heures, la culture est beaucoup moins abondante que dans les autres tubes. Elle est sans odeur.

EXPÉRIENCE II.

Dans cette expérience et les suivantes, nous avons utilisé une solution au 1/25° dans l'eau distillée du mélange de sels biliaires vendus par la maison Pou-lenc. Cette solution a été ajoutée au bouillon ordinaire pour obtenir les dilutions voulues. La quantité totale du mélange: bouillon + solution au 1/25° de sels biliaires, a toujours été de 20 cm³.

Nous avons pris quatre tubes et y avons mis les mélanges suivants:

Tubes	Concentration du mélange en sels biliaires	Solution au 1/25	Bouillon
—	—	—	—
I	1/250	2 cm ³	18 cm ³
II	1/200	2 cm ³ 5	17 cm ³ 5
III	1/100	5 cm ³	15 cm ³
IV	1/60	8 cm ³ 33	11 cm ³ 67

Ces tubes ont été passés à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes, puisensemencés avec 4 gouttes d'une culture fraîche de *B. Perfringens*, recouverts d'une couche d'huile de vaseline et placés à l'étuve à 37°.

Après 24 heures, on note :

Tube 1 : belle culture avec odeur nettement perceptible.

Tube 2 : culture d'odeur faible.

Tube 3 : culture beaucoup moins dense et sans odeur.

Tube 4 : pas de culture visible.

EXPÉRIENCE III.

Nous avons pris les tubes.

Tubes	Concentration du mélange	Solution au 1/25	Bouillon
—	—	—	—
I.....	Témoin	0	20 cm ³
II.....	1/100	5 cm ³	15 cm ³
III.....	1/87	5 cm ³ 74	14 cm ³ 26
IV.....	1/75	6 cm ³ 66	13 cm ³ 33
V.....	1/50	10 cm ³	10 cm ³
VI.....	1/37	13 cm ³ 51	6 cm ³ 49

Ces tubes ont été passés à l'autoclave,ensemencés, recouverts d'huile de vaseline, et placés à l'étuve à 37°, comme les précédents. Mais on avait pris soin de placer dans chaque tube un tube plus petit, renversé, rempli du liquide contenu dans le grand tube, et par conséquent formant cloche à gaz.

Les lectures ont été faites au bout de 12 heures, 24 heures, 48 heures. Après chaque lecture, les tubes ont été immédiatement remis à l'étuve.

HAUTEUR DE GAZ DANS LE TUBE RENVERSÉ

Tubes	Lecture faite après 12 heures	Après 24 heures	Après 48 heures
I	2 cm.	2 cm.	2 cm. 1/2
II	0 cm. 50	0 cm. 50	0 cm. 75
III	0 cm. 75	0 cm. 75	1 cm.
IV	0 cm. 25	0 cm. 25	0 cm. 25
V	0 cm.	pas la 1 bulle.	0 cm. 25
VI	0 cm.	moindre 1 bulle plus petite.	0 cm. 15 env.

Les tubes ont été réexaminés les jours suivants, mais les hauteurs de gaz sont restées invariables à partir de ce moment.

En outre, on pouvait constater macroscopiquement que le trouble apporté dans les solutions par la culture était nettement décroissant du tube 1 au tube 6.

L'odeur était forte dans le tube témoin, perceptible encore dans les tubes 2 et 3, non perceptible dans les trois derniers tubes.

EXPÉRIENCE IV.

Nous avons pris quatre tubes :

Tube 1 : témoin (bouillon pur).

— 2 :	concentration en sels biliaires	1/200°.
— 3 :	—	1/100°.
— 4 :	—	1/50°.

Nous avons ensemencé ces quatre tubes comme précédemment, mais nous n'y avons pas mis de cloche à gaz. Le D^r Robert LÉVY a eu l'extrême amabilité de mesurer au photomètre de Vernes la densité optique de nos solutions, avant et après ensemencement. Les tubes sont restés à l'étuve à 37° pendant toute la durée de l'expérience. Pour la troisième lecture, faite après 72 heures d'ensemencement, nous avons dû agiter les tubes pour redissoudre le dépôt formé au fond du tube. Un dépôt moins abondant existait déjà après 48 heures ; c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas fait de lecture au bout de ce temps, car l'agitation du tube aurait détruit l'anaérobiose et arrêté prématurément l'expérience.

DENSITÉ OPTIQUE DE L'EAU DISTILLÉE: 133

	Av.ensem ^t	Après 24 h.		Après 72 h.		Différence entre D. O. après 24 h. et D. O. après 72 h.
		A	B	A	B	
Tube I	140	264	124	249	109	— 15
Tube II . . .	140	262	122	211	71	— 51
Tube III . . .	140	251	111	199	59	— 52
Tube IV . . .	140	205	65	184	44	— 21

Dans les colonnes A sont notés les nombres lus sur la graduation du photomètre. Dans les colonnes B, les densités optiques par rapport au même tube avant ensemencement.

EXPÉRIENCE V.

Cette expérience reproduit exactement la précédente. Elle est faite avec trois tubes seulement.

DENSITÉ OPTIQUE DE L'EAU DISTILLÉE: 133

Tubes	Av. ensem ^t A	Après 24 h.		Après 72 h.		Différences entre D. O. après 24 h. et D. O. après 72 h.
		A	B	A	B	
I	140	265	125	265	125	0
II	140	220	80	213	73	— 7
III	141,5	220	78,5	200	58,5	— 20

A = nombres lus sur la graduation du photomètre.

B = densité optique par rapport au même tube avant commencement.

EXPÉRIENCE VI.

Cette expérience a porté sur des mélanges : bouillon et bile de bœuf.

Six tubes ont été constitués de la manière suivante :

Tubes	Bile	Bouillon	Teneur du milieu en bile
I	0	20 cm ³	0
II	2 cm ³ 5	17 cm ³ 5	1/8
III	5 cm ³	15 cm ³	1/4
IV	10 cm ³	10 cm ³	1/2
V	15 cm ³	5 cm ³	3/4
VI	20 cm ³	0	1

Ces tubes ont été ensemencés comme dans les expériences précédentes. Chacun d'eaux contenait un petit tube renversé, rempli de liquide, formant cloche à gaz.

HAUTEUR DU GAZ DANS LA CLOCHE

Tubes	Après 12 heures	Après 24 heures	Après 48 heures
I	2 cm.	2 cm. 1/2	3 cm.
II	1 cm. 5	2 cm. 1/2	3 cm.
III	1 cm.	2 cm.	2 cm.
IV	1 cm.	2 cm.	2 cm.
V	0	1 cm.	1 cm.
VI	0	0 cm. 75	1 cm.

Après 48 heures, les hauteurs de gaz n'ont plus varié.

L'odeur putride n'était perceptible que dans les tubes 1 et 2.

EXPÉRIENCE VII.

Cette expérience peut être rapprochée de celle qui, pour le *Pneumocoque*, met en évidence le phénomène de Neufeld.

Le *B. Perfringens* a été ensemencé en bouillon profond anaérobie, glycosé à 1 ‰. Après séjour de 24 heures à l'étuve, nous avons centrifugé cette culture. Le culot a été remis en suspension dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique.

a) Nous avons mis dans un petit tube 1 cm³ de cette suspension et 1 cm³ de bouillon ordinaire, dans un autre tube 1 cm³ de la même suspension avec 1 cm³ de bile. Nous avons aussitôt observé soigneusement l'aspect macroscopique des deux tubes. Après séjour de 1 h. 30 à l'étuve à 37°, les deux tubes nous ont paru avoir, l'un et l'autre, conservé leur aspect primitif.

b) Nous avons utilisé la même suspension que précédemment, mais diluée, de façon à permettre les lectures photométriques.

Nous avons constitué les trois tubes suivants:

Tube 1: 1 cm³ de suspension diluée de *B. Perfringens* + 1 cm³ de bouillon.

Tube 2: 1 cm³ de suspension diluée de *B. Perfringens* + 1 cm³ de bile.

Tube 3: 2 cm³ de suspension diluée de *B. Perfringens* + 1 cm³ de bile.

La densité optique a été mesurée au photomètre à deux reprises.

CHIFFRES LUS AU PHOTOMÈTRE DE VERNES

	Au moment de la constitution des tubes	Après séjour de 1 h. 30 à l'étuve
Tube I	125	140
Tube II	110	66
Tube III	179	143

CONCLUSIONS DE CES EXPÉRIENCES

Des expériences I et II, on peut conclure :

1° Le bacille *Perfringens* pousse dans un milieu contenant des sels biliaires à la concentration de 1/100°, celle de la bile.

2° L'addition de sels biliaires au bouillon diminue l'abondance de la culture et l'odeur qu'elle dégage.

L'expérience III montre en outre que :

3° La quantité de gaz produite par la culture diminue, quand la concentration des sels biliaires dans le milieu augmente.

4° Le dégagement de gaz est retardé par l'addition de sels biliaires.

Les expériences IV et V vérifient les résultats précédents quant au développement moindre des cultures en milieu bilié.

Elles semblent aussi indiquer que :

5° La lyse bactérienne secondaire est plus précoce et plus intense dans les milieux contenant des sels biliaires que dans les tubes témoins.

L'expérience VI montre que :

6° Les résultats obtenus avec la bile sont absolument comparables à ceux qui ont été donnés par les solutions de sels biliaires.

De l'expérience VII, enfin, on peut conclure :

7° La bile exerce sur le *B. Perfringens* une action lytique faible.

Si l'on rapproche cette dernière conclusion de celles

qui la précèdent, on est en droit d'émettre l'hypothèse suivante :

8° L'action bactériolytique faible de la bile contre-carre constamment la culture de *B. Perfringens*. Insuffisante pour l'entraver, c'est elle qui en retarde le début, en limite l'intensité, en arrête précocement le développement.

Nous pouvons donc maintenant prendre parti dans la question controversée de l'action de la bile sur le bacille *Perfringens*. Si ce bacille pousse en bile pure, il est certain cependant que la bile exerce une action défavorable sur ses cultures ; elle en diminue l'intensité, en retarde l'apparition, en réduit le dégagement gazeux et l'odeur, en hâte la lyse secondaire.

Ces résultats se rapprochent de ceux que le Professeur ROGER a obtenus en 1915. Ils expliquent bien la rareté des infections biliaires expérimentales à *B. Perfringens*.

Nous avons contrôlé rapidement que cette action de la bile sur les cultures du *B. Perfringens* n'était pas particulière à la souche que nous avons.

M. le Professeur DE LAVERGNE, en partant des selles d'un individu sain, a pu isoler une autre souche de *B. Perfringens*.

Cette nouvelle souche, comme la première, poussait en bile, et nous avons retrouvé aussi l'action défavorable de la bile sur les cultures.

Il serait intéressant de savoir aussi si la bile modifie le pouvoir pathogène du *B. Perfringens*. Mais sur ce point, nous ne pouvons pas conclure avec fermeté.

Nous avons injecté à deux cobayes, sous la peau de la patte, 1 cm³ de culture de *B. Perfringens*, culture en bouillon à l'un, culture en bile à l'autre. Contrairement à notre attente, les deux cobayes sont morts très rapidement, et l'évolution a même été plus rapidement fatale chez l'animal qui avait reçu la culture en bile.

Nous nous sommes expliqué ce fait par l'action caustique de la bile. Nous avons vérifié que l'injection sous-cutanée au cobaye de 1 cm³ de bile, ou de 1 cm³ de bouillon contenant des sels biliaires au taux de 1 %, détermine à elle seule une lésion locale nette, qui peut favoriser et hâter le développement de la gangrène gazeuse.

Nous avons cherché à éliminer cette cause d'erreur. Pour cela, nous avons pris deux cultures de 24 heures de *B. Perfringens* en bouillon pur et en bouillon additionné de sels biliaires au taux de 1 %. Ces deux cultures ont été centrifugées, et les culots obtenus ont été lavés trois fois à l'eau physiologique; débarrassés alors de toute trace de bouillon pur ou bilié, ils ne se présentaient cependant pas sous le même aspect dans les deux tubes. Le culot de la culture biliée était plus noir que celui provenant d'une culture en bouillon; il était aussi moins abondant.

Les deux culots ont été redissous une dernière fois dans des quantités différentes de sérum physiologique, de façon à avoir approximativement dans les deux liquides la même teneur en corps microbiens. Nous avons injecté à un cobaye par voie sous-cutanée 1 cm³ du sérum tenant en suspension les

B. Perfringens provenant du bouillon; un autre cobaye a été inoculé de la même façon avec les bacilles provenant de la culture en milieu bilié. Ces deux animaux ont encore présenté des lésions à peu près identiques.

Nous pensons donc, mais sans pouvoir l'affirmer de façon certaine, car des causes d'erreur persistent, que le *B. Perfringens*, cultivé en milieu bilié, garde intact son pouvoir pathogène.

ÉTUDE CLINIQUE

En clinique, l'étude des infections biliaires à Bacille *Perfringens* se heurte à de nombreuses difficultés. Tout d'abord les examens bactériologiques pratiqués sur les cadavres ont peu de valeur. On sait que, après la mort, les microbes anaérobies intestinaux envahissent progressivement les tissus et entraînent la putréfaction du cadavre. Pour parler d'infection biliaire, il faut démontrer l'existence du Bacille *Perfringens* dans les voies biliaires pendant la vie.

La seule méthode de certitude paraît être le prélèvement aseptique pratiqué au cours d'une opération chirurgicale, mettant cholédoque ou vésicule à nu. Mais elle exige une collaboration étroite du chirurgien et du bactériologiste. Elle fera connaître la flore pathologique qui crée les lésions pour lesquelles le chirurgien est intervenu. Elle ne permettra pas d'étudier la flore saprophytique normale, ni celle des ictères infectieux, angiocholites, cholédocites, affections purement médicales. Elle est d'une technique délicate car l'expérience a montré qu'il fallait prélever une quantité assez grande de bile. Faite avec soins, elle peut encore laisser ignorer une infection

que seul l'examen bactériologique des parois vésiculaires peut déceler. Enfin les opérations sont pratiquées presque toujours pour cholécystite chronique. Or un auteur allemand, WAGNER, a montré que les microbes sont très abondants lors de la première crise douloureuse, puis l'organisme s'en débarrasse au fur et à mesure de l'évolution vers la chronicité. Une nouvelle crise de colique vésiculaire s'accompagne d'une nouvelle multiplication des germes. Le chirurgien cherche à opérer « à froid », c'est-à-dire à un moment inopportun pour le bactériologiste.

Aussi a-t-on cherché à étudier la flore des voies biliaires par un autre procédé, le tubage duodénal, et, par l'hémoculture, à reconnaître l'agent causal des cholécystites.

Le tubage duodénal ne semble pas avoir donné, au point de vue bactériologique, des résultats nets. Sa technique est difficile. Il faut user d'un tube stérile, fermé à son extrémité par une lame d'une substance ne se dissolvant que dans le duodénum. Il faut en outre procéder à un nettoyage soigneux de la bouche et des dents. En un mot, il faut prendre de grandes précautions et, malgré tout, les souillures accidentelles ne peuvent être totalement éliminées. LIBERT a fait dans sa thèse l'étude bactériologique du suc duodénal. Il a recherché surtout le bacille typhique et le bacille de Koch. Il a trouvé ce liquide très pauvre en bactéries, Colibacille, staphylocoque, levures, et souvent même stérile. L'étude de la bile B, dans des cas pathologiques a donné des résultats très variables. HUNTEMÜLLER trouve le staphylocoque dans 60 %

des cas, le Colibacille dans 12 %, rarement le streptocoque ou un paratyphique. MEYER trouve l'entérocoque dans 41 % des cas. Pour LIBERT, c'est le streptocoque hémolysant et le Colibacille qui dominent. RATHERY trouve fréquemment des anaérobies. VACHEZ apporte les résultats suivants :

Colibacille	: 7 cas
Entérocoque	: 2 cas
Staphylocoque	: 1 cas
Eberth	: 1 cas
Bile stérile	: 4 cas

M. le Professeur DE LAVERGNE a étudié bactériologiquement quelques biles de tubage duodénal. Il y a rencontré un streptocoque anaérobie facultatif, le colibacille, le staphylocoque. Jamais il n'est parvenu à mettre en évidence le Bacille *Perfringens* dans aucune des trois biles A, B ou C. Cette recherche est même restée négative chez le malade qui était atteint d'ictère catarrhal à *B. Perfringens* et dont l'observation est rapportée plus loin. Personnellement, nous n'avons pu examiner qu'une bile obtenue par tubage. Sa mise en culture nous a donné un staphylocoque, poussant plus rapidement en anaérobiose qu'en aérobie.

Les cultures de bile B donnent donc suivant les auteurs des résultats extrêmement différents. C'est là une technique bactériologique difficile, qui n'a pas encore été suffisamment étudiée, pour qu'on puisse accorder grand crédit à ses résultats.

Quant à l'hémoculture, nous tiendrons compte des indications données par elle, bien que certains auteurs aient décrit des bactériémies transitoires à Bacille *Perfringens*, à caractère absolument épisodique, sans influence sur l'allure clinique de l'affection première et sans relation étiologique avec elle. Nous considérons cependant que l'existence d'une hémoculture positive pour le Bacille *Perfringens* au cours d'une infection biliaire, plaide fortement pour l'intervention de ce même germe dans l'étiologie de cette infection.

Nous étudierons successivement les infections biliaires qui se traduisent cliniquement par un syndrome d'angiocholécystite, puis celles qui provoquent l'apparition d'un ictère. De ces observations, nous chercherons à dégager la physionomie clinique habituelle des infections biliaires à *B. Perfringens*.

I. - ANGIOCHOLÉCYSTITES

A). — **Cholécystites banales - Bacille *Perfringens* dans la bile vésiculaire**

Nous trouvons sur ce point un travail précieux dans la thèse de LIPPMANN. Celui-ci a examiné au point de vue bactériologique la bile de nombreuses cholécystites. Cette bile était prélevée au cours de l'opération, d'une manière absolument aseptique, par le chirurgien lui-même. L'auteur, assistant à l'opération pratiquait immédiatement les divers ensemencements sur milieux aérobies et anaérobies. Les résultats de ces recherches sont consignés dans les ta-

bleaux de la page suivante. On y voit que les anaérobies ont été trouvés dans tous les cas examinés sauf un, mais le Bacille *Perfringens* existait dans cinq seulement des prélèvements analysés. Ces conclusions montrent déjà que le *B. Perfringens* ne se rencontre pas fréquemment dans les cholécystites, moins souvent par exemple que les microbes aéro-anaérobies facultatifs ou même que certains autres anaérobies stricts.

THÈSE DE LIPPMANN
LE MICROBISME PATHOLOGIQUE
DES VOIES BILIAIRES

CHOLÉCYSTITES LITHIASIQUES NON SUPPURÉES

Observations —	Milieux aérobie —	Milieux anaérobies —
I	Coli Bacille	Coli Bacille.
II	o	Ramosus. Entérocoque.
III	o	Première prise : Perfringens. Entérocoque. Radiiformis. Streptococcus anaerobius.
	o	Deuxième prise : Entérocoque. Streptococcus anaerobius. Radiiformis. Coli Bacille.

IV	B. Eberth	Radiiformis. Micrococcus foetidus. Bacille indéterminé.
V	Entérocoque	Funduliformis. Nebulosus. Entérocoque.
VI	o	Fragilis. Funduliformis.
VII	Entérocoque	Entérocoque. Funduliformis.
VIII	Coli Bacille	Perfringens. Funduliformis. Coli Bacille. Sarcina minuta.
IX	o	Streptococcus anaerobius.
X	o	Coli Bacille. Streptococcus anaerobius. B. Fragilis. Spirille. Bacille X.
XI	B. Subtilis	Perfringens. Fragilis.
XII	Staphylocoque Entérocoque	Entérocoque. Funduliformis.

ANGIOCHOLÉCYSTITES SUPPURÉES

Observations —	Milieux aérobie —	Milieux anaérobie —
XIII	Coli Bacille	Coli Bacille. Funduliformis.

XIV	Coli Bacille Entérocoque	Coli Bacille. Entérocoque. Streptococcus anaerobius.
XV	Entérocoque Staphylocoque Streptocoque Coli Bacille	Entérocoque. Staphylocoque. Streptocoque. Coli Bacille. Funduliformis.
XVI	Coli Bacille Streptocoque	Coli Bacille. Streptococcus anaerobius. Staphylococcus parvulus. Diplococcus reniformis.
XVII	Coli Bacille	Coli Bacille.
XVIII	Streptocoque Coli Bacille	Ramosus. Fragilis. Streptococcus anaerobius. Staphylococcus parvulus.

ANGIOCHOLITES AIGUES ET CHRONIQUES

Observations	Milieux aérobie	Milieux anaérobie
XIX angiocholite aiguë	□	Entérocoque. Staphylocoque blanc. B. Fragilis. B. funduliformis.
XX —	Staphylocoque blanc	Staphylocoque blanc.
XXI angiocholite chr. 1 ^{re} prise (vivant) ..	Coli Bacille	Coli Bacille. Perfringens. Funduliformis.

2 ^e prise (post. mort.)	Coli Bacille Streptocoque	Coli Bacille. Funduliformis.
XXII Cirrhose biliaire	o	Coli bacille.
XXII —	o	 o
XXIV Angiocholite chr. (post. morteni).	Streptocoque	Proteus. Perfringens. Streptocoque.

WAHLBERG en 1927, reprend une étude semblable, pratiquant lui aussi les prélèvements au cours des opérations. Il apporte une statistique plus importante puisque 1000 cas ont pu être ainsi contrôlés. Sur ces 1000 cas, quatre fois seulement on découvrit le *B. Perfringens*. Cette statistique englobe aussi celle de BRÜTT, qui, sur 130 examens pratiqués, trouva trois fois le *B. Perfringens* dans la bile: une fois au cours d'une pancréatite aiguë, ce qui ne nous intéresse pas immédiatement, et deux fois au cours de cholécystites aiguës lithiasiques. Dans ces deux derniers cas, rien ne permettait à l'opération de penser à l'intervention d'un agent anaérobie de la gangrène gazeuse. Mais la culture de la bile révéla dans un cas la présence de Coli Bacille et de *Perfringens*, dans l'autre celle des mêmes germes avec, en outre, un pneumocoque. Les parois de la vésicule et un petit fragment de foie excisé se montraient dans les deux cas, très riches en *B. Perfringens*. Ces deux cas évoluèrent vers la guérison.

La troisième observation, personnelle celle-ci à WAHLBERG, concerne un homme opéré pour cholé-

cystite. L'opération fait découvrir une perforation, mais, à part cette perforation, l'aspect des lésions est banal. Les cultures du pus et de la bile montrèrent le *B. Perfringens* à l'état pur. Mais on ne put retrouver ce germe ni dans le liquide s'écoulant par la fistule post-opératoire, ni dans la vésicule excisée deux mois plus tard. Ce malade finit également par guérir.

Dans la quatrième observation, il s'agit d'une femme de 38 ans. Dans les antécédents: deux grossesses normales et un avortement, 8 ans auparavant. En janvier 1925, avortement de deux mois environ. Deux jours après la délivrance, apparition de douleurs violentes dans l'hypochondre droit avec frisson et subictère. Ces manifestations cessèrent aussi rapidement qu'elles étaient apparues. Puis, après cinq semaines, apparition subite de symptômes de cholécystite aiguë (douleurs à la pression, irradiation vers l'épaule droite, fièvre, vomissements, grosse tuméfaction à droite atteignant l'ombilic).

Protocole opératoire: gros paquet inflammatoire œdémateux dont on dégage une grosse vésicule, sérosité sanglante dans la cavité péritonéale, Cholécystectomie. On fait également une biopsie du foie.

Ces constatations opératoires ne permettent pas alors de soupçonner la présence du *B. Perfringens*. A l'examen de la pièce enlevée, on constate que la vésicule, dont les parois sont très épaissies, est rouge, violacée avec quelques points jaunes nécrotiques. A son intérieur, il y a de la bile et un gros calcul.

Examens bactériologiques: L'exsudat péritonéal,

le contenu vésiculaire, la vésicule elle-même, la biopsie hépatique fournissent des cultures pures de *B. Perfringens*. On retrouve le même germe sur le drain, laissé en place dix jours. Mais on ne peut le mettre en évidence ni par hémoculture, ni par examen bactériologique des urines et du liquide retiré par tubage duodénal. Cette malade ne présenta pas de signes d'hémolyse. Elle guérit au bout de trois semaines.

WAHLBERG conclut son mémoire par de justes remarques sur la rareté de ces cholécystites à *B. Perfringens* et sur leurs caractères qui sont ceux d'une cholécystite banale. Le *B. Perfringens* était, dans deux cas sur quatre associé à d'autres germes. Trois fois sur quatre, la vésicule infectée était en même temps lithiasique. Les quatre malades ont guéri.

A côté de ces auteurs qui ont fait des recherches systématiques, LIPPMANN pour les anaérobies, WAHLBERG pour le seul *B. Perfringens*, d'autres ont étudié la bactériologie des vésicules extirpées et cherché à fixer l'étiologie infectieuse des cholécystites. WAGNER en 1922, apporte les résultats de 465 examens: contenu vésiculaire stérile dans 55 % des cas. Le *B. Coli* a été trouvé 109 fois, le Streptocoque 39, un Paratyphique 14, l'association Streptocoque-*B. Coli* 14 fois. FRIESLEBEN en 1928 a une statistique plus modeste; 150 examens pratiqués: bile stérile 50 % des cas; dans les autres cas, il signale le *B. Coli*, le Staphylocoque, le Streptocoque, l'Entérocoque, le Paratyphique. PESCH et HOFFMANN se contentent de 50 examens: cultures stériles 14 fois, et ailleurs cultures de *B. Coli*, de Streptocoque, de *B. d'Eberth*.

Il n'est pas inutile de comparer ces résultats à ceux de LIPPMANN et de WAHLBERG. Ce parallèle montre combien les conclusions de LIPPMANN, présence de bacilles anaérobies dans presque tous les cas, s'éloignent de celles des auteurs modernes qui s'accordent à considérer la bile comme stérile dans la moitié des cas environ. Il confirme par contre les remarques de WAHLBERG sur la rareté du *B. Perfringens* dans la flore des cholécystites, aucun des auteurs cités plus haut n'ayant mis ce germe en évidence.

B). — **Cholécystites gangréneuses**

Il peut se faire cependant que la cholécystite à *B. Perfringens* prenne véritablement l'allure d'une affection gangréneuse. Il en était ainsi dans un cas rapporté par HALLÉ et MARQUEZY (Observation I), dans un autre signalé par KIRCHMAYER (Observation II), dans le premier des cas étudiés par BAUGHER (Observation III) et dans un nouveau cas dû au Professeur BRÜTT et que WALHBERG résume brièvement à la fin de son travail (Observation IV).

Les observations II et III se terminent par la guérison du malade, les observations I et IV par la mort. La présence de gaz n'est signalée que dans le cas rapporté par KIRCHMAYER, qui cependant a évolué favorablement. Par conséquent même dans ces cas de cholécystite gangréneuse on ne retrouve pas tous les caractères de la véritable gangrène gazeuse. Bien des germes autres que le *B. Perfringens* pourraient pro-

voquer les lésions trouvées dans les cas I, II, IV et LENORMANT lui-même, rapportant dans le *Journal de Chirurgie* l'observation de KIRCHMAYER remarque combien il est difficile d'assimiler ce processus à la vraie gangrène gazeuse, celle des membres.

De ces observations de cholécystites gangréneuses, bactériologiquement identifiées, nous rapprocherons les 40 observations réunies par GOSSET, DESPLAS et BONNET pour leur étude clinique des perforations de la vésicule biliaire lithiasique. Pour ces auteurs, l'hypothèse de perforation par lésion infectieuse est celle qui correspond au plus grand nombre de cas, et, parmi leurs observations, on en trouve 7 dans lesquelles la paroi vésiculaire est gangréneuse et 9 où la vésicule est pleine de pus ou de liquide bilio-purulent. Malheureusement, sur les 30 cas groupés par GOSSET et ses élèves, trois examens bactériologiques seulement ont été pratiqués. Ils ont montré dans un cas le *Coli Bacille*, dans l'autre l'association *Coli*-Eberth; dans le troisième le *Coli* encore, avec un Bacille Gram négatif. Nous signalons ici cette étude car elle montre la fréquence des perforations vésiculaires, d'étiologie plus souvent infectieuse que trophique ou mécanique. Si les chirurgiens, cherchant à préciser cette notion d'infection, faisaient dans ces cas appel aux bactériologistes, il est vraisemblable que le *B. Perfringens* eut été parfois rencontré. Mais les trois seuls examens pratiqués n'ont pas montré d'anaérobies; les cholécystites gangréneuses sont donc loin d'être particulières au *B. Perfringens*.

C). — **Cholécystites banales avec
hémoculture positive**

Parfois à l'opération, la cholécystite a paru banale. Les examens bactériologiques n'ont pas été pratiqués. Mais par suite d'une complication post-opératoire, une hémoculture est nécessaire. Positive pour le Bacille *Perfringens*, elle autorise à considérer ce germe comme l'agent responsable de l'infection biliaire. Comme exemple, nous citerons le deuxième cas de BAUGHER (Observation V) qui est d'autant plus intéressant que le *B. Perfringens*, décelé par l'hémoculture, fut retrouvé ensuite dans le pus de la collection périvésiculaire qu'il fallut débrider.

Il arrive aussi que, avant même l'hémoculture, les caractères de la complication secondaire, inflammation putride de la plèvre le plus souvent, révèlent la véritable nature de la cholécystite. Déjà BARTH et ROGER avaient signalé en 1901, une pleurésie putride à microbes anaérobies d'origine biliaire, mais le Bacille *Perfringens* n'était pas en cause. BAUGHER rapporte une observation, où le Bacille *Perfringens* fut trouvé dans le liquide pleural, puis dans le sang, un mois après cholécystectomie, et qui se termina cependant par une guérison définitive (Observation VI).

D). — **Cholécystites secondaires**

Les septicémies à *B. Perfringens* sont fréquentes au cours des infections puerpérales ou des gangrènes

gazeuses, et fréquentes aussi les bactériémies transitoires. Cependant, en relisant un grand nombre d'observations de septicémie à *B. Perfringens*, nous n'avons jamais trouvé signalée la localisation secondaire de l'infection sur les voies biliaires. Une seule exception doit être notée: c'est l'Observation IV de WAHLBERG, citée plus haut parmi les cholécystites banales avec Bacille *Perfringens* dans la bile vésiculaire. Dans ce cas il n'y eut pas de septicémie clinique nette, mais l'auteur insiste à juste titre sur ce fait que les premiers symptômes apparurent quelques jours après un avortement et que logiquement on doit penser ici à une infection d'origine sanguine. La localisation vésiculaire s'explique d'autant mieux que la lithiase avait déjà altéré les voies biliaires. Troublant les conditions normales d'excrétion, irritant les muqueuses, la présence de calculs a permis au bacille de s'implanter. Mais dans les septicémies humaines à *B. Perfringens*, la bile n'est pas nécessairement chargée de ces germes. Ainsi, dans une observation de FIESINGER et VIGNES, il y eut septicémie, à la suite d'un phlegmon gangréneux de la cuisse avec ictère pléiochromique foncé. L'autopsie pratiquée deux heures après la mort montra la présence du *B. Perfringens* dans le sang du cœur, sur les frottis de rate et de foie. La vésicule était simplement distendue et remplie d'une bile très épaisse, chargée de pigments biliaires. Cette bile, ensemencée en culture anaérobie, se montra stérile.

Dans les autres observations de septicémie, l'examen bactériologique de la bile est omis, car rien dans

le tableau clinique ne pouvait faire penser à une infection biliaire et l'autopsie vérifiait toujours l'intégrité des voies biliaires. Mais à lui seul, l'exemple rapporté par FIESSINGER et VIGNES est particulièrement démonstratif à cause de l'intensité de la septicémie entraînant la mort en quatre jours, et de la présence à l'autopsie du *B. Perfringens* dans le sang du cœur et sur les frottis de rate et de foie.

Ce seul exemple permet d'affirmer que chez l'homme, au cours des septicémies à *B. Perfringens*, le passage de ce germe dans la bile n'est pas un phénomène constant.

Cette constatation diffère, rappelons-le, des résultats expérimentaux obtenus chez le cobaye. Avec les caractères bactériologiques du microbe pathogène, elle permet de comprendre pourquoi les infections biliaires sont exceptionnelles après septicémie.

OBSERVATION I

(HALLÉ et MARQUÉZY) résumée

Femme de 60 ans, de bon état général, mère de 8 enfants bien portants.

Pas de coliques hépatiques dans les antécédents.

Début. — Le 20 octobre 1920 à 14 heures, par une douleur dans l'hypochondre droit avec irradiations vers l'épaule droite et par un vomissement. La douleur dure quelques heures. Mais la malade reste fatiguée et doit s'aliter 5 jours plus tard. Une purgation au sulfate de soude réveille la douleur. La malade entre à l'hôpital le 5 novembre 1920.

Examen à l'entrée

Femme très fatiguée. Pouls: 120. Température: 39°. Léger subictère. Langue sèche. Violent point de côté dans la région vésiculaire. Dyspnée marquée.

Examen de l'abdomen. — L'abdomen est ballonné dans son ensemble. Il y a une légère contracture prédominant dans l'hypochondre droit et une douleur particulièrement vive au point cystique. On découvre un peu de matité dans les flancs. Pas de vomissements. Selles normales. Urines rares.

Examen du thorax. — A la base droite on trouvait tous les signes d'une grosse condensation pulmonaire: matité étendue, souffle tubaire et râles crépitants et sous-crépitanants à la périphérie du foyer. Une ponction pleurale exploratrice ramène un peu de liquide sérofibrineux.

Le lendemain. — Aggravation de l'état général. Accentuation des phénomènes abdominaux et pulmonaires. Exagération de la contracture dans l'hypochondre droit.

Intervention opératoire le 6 novembre 1920 (D^r SCHWARTZ)

Sous anesthésie locale, laparatomie paramédiane droite. Pas de pus dans la cavité abdominale. Sur l'épiploon on découvre 6 à 10 petits foyers d'épiploïte nécrotique. Un fragment d'épiploon portant un de ces foyers est prélevé pour examen histo-bactériologique. Pancréas, cœcum et appendice sont explorés et trouvés normaux. L'exploration de la vésicule biliaire est impossible à cause des contractions de la malade et des adhérences. On termine l'opération par un drainage abdominal.

Le 7 novembre. — Température: 39°.4. Pouls: 120. Cyanose. Dyspnée. Pas de vomissements. Les signes physiques persistent à la base droite. D'autres sont apparus à gauche. Ballonnement abdominal. Vives douleurs dans l'hypochondre droit.

Les jours suivants la température s'élève encore; l'état général s'aggrave. La malade meurt le 11 novembre à 3 heures du matin.

Autopsie le 11 novembre à 10 heures

La plaie opératoire est propre. Il n'y a pas de liquide dans le péritoine. Mais on trouve d'énormes lésions du côté de la vésicule biliaire : péritonite pseudo-membraneuse localisée à la base du foie. Inflammation diffuse de l'épiploon, mais nulle part de pus franchement collecté. La vésicule est le centre de cette péritonite. Elle est très adhérente au foie. Sa face externe montre de nombreuses ulcérations à bords irréguliers, à fond tomenteux, recouvert de fausses membranes. Ces ulcérations sont de taille diverse. Une ulcération laisse sourdre du gaz et un peu de liquide sanieux d'odeur infecte ; à ce niveau la vésicule est perforée mais la perforation suit un trajet sinueux. La vésicule avec les fausses membranes qui l'entourent, mais sans les 20 gr. de liquide brunâtre qu'elle renferme, pèse 140 grammes.

Le foie est assez volumineux, un peu mou.

La moitié inférieure du poumon droit montre une congestion intense sans hépatisation vraie et sans foyers de broncho-pneumonie. A gauche, lésions analogues.

Le reste de l'autopsie ne présentait pas d'intérêt spécial.

Recherches bactériologiques

Pendant la vie :

1° La plaque d'épiploon nécrosée, recueillie à l'opération et étudiée à l'examen direct ou après coloration, par ensemencements et cultures, par inoculations sous-cutanées au cobaye, ne montre qu'une seule espèce microbienne : le Bacille *Perfringens* de Veillon et Zuber.

2° L'examen des crachats de la malade ne montre pas de pneumocoques.

Après la mort :

1° Dans le pus, recueilli dans une bronche du poumon gauche, on trouve le Bacille *Perfringens*.

2° L'examen histobactériologique d'un fragment de vésicule prélevé à l'autopsie, au niveau d'une ulcération, montre des

amas énormes par places de *B. Perfringens*. Aucun autre microbe n'est visible sur les coupes.

3° Le foie est infectieux et gras. Dans un assez grand nombre de branches de la veine porte existent des amas de *B. Perfringens*. Rares sont les bacilles qu'on trouve dans les lobules eux-mêmes. Nous n'en avons pas trouvé dans les voies biliaires.

4° Deux ganglions lymphatiques ont été examinés, l'un prélevé dans l'épiploon, l'autre en rapport avec la vésicule biliaire. Dans les deux organes, les coupes ont montré en plein ganglion des bacilles ayant tous les caractères du *B. Perfringens*, mais en quantité relativement minime.

OBSERVATION II

(KIRCHMAYER)

Il s'agit d'un serrurier âgé de 64 ans, entré à l'hôpital le 20 novembre 1923 au soir.

Histoire. — Aucune maladie antérieure.

Il y a 14 jours, douleurs gastriques violentes et subites au cours du travail, mais qui cessent rapidement.

Le 20 novembre, douleurs subites à la région épigastrique. Ni selle. Ni gaz. Vomissements. Température : 39°.

Envoyé à l'hôpital avec le diagnostic d'appendicite.

Etat actuel. — Bon état général.

Dans les urines : traces de bilirubine ;
albumine ++ ;
sucre en faible quantité.

Poumons et cœur normaux.

Météorisme abdominal.

Température : 37°,5. Pouls régulier.

Dans la fosse iliaque droite, sensibilité localisée.

Défense musculaire dans la région de la vésicule.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Légère teinte ictérique de la peau et des conjonctives.

22 novembre. — Contracture musculaire nette dans l'hypocondre droit.

Dans la région vésiculaire, sensibilité très vive.

Après lavement : 2 selles liquides.

23 novembre. — Augmentation de la défense dans l'hypocondre droit.

Douleurs plus vives.

Pouls à 100. Température à 39°.

On pense à une perforation de la vésicule et on décide l'intervention.

Opération le 23 novembre. — Anesthésie à l'éther après injection de 2 centigrammes de morphine.

Incision médiane jusqu'à l'ombilic.

A l'ouverture du péritoine : gaz malodorants.

La vésicule biliaire a presque le volume du poing. Elle dépasse le rebord hépatique et est largement adhérente au duodenum et au ligament duodeno-hépatique.

Sur le fond, on voit des nécroses pariétales à limites irrégulières, allant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une lentille.

Pendant la libération de la vésicule, il s'échappe du gaz malodorant, aussi bien de la convexité du foie que des intestins.

A la ponction du sommet de la vésicule, des petites vésicules gazeuses se vident à côté de l'aiguille, et dans la seringue on aspire des gaz avec la bile sanglante.

Après section de la séreuse, on décolle facilement la vésicule.

Pendant qu'on cherche à libérer la partie inférieure du col de la vésicule, la paroi se perfore et l'artère cystique saigne. Essais d'hémostase (les pinces coupent). Drain dans le cystique et tamponnement avec des mèches de gaze iodoformée.

Sutures du péritoine et de l'aponévrose.

Agrafes sur la peau.

Pièce opératoire. — Vésicule augmentée de volume. Parois

œdématisées, contenant des bulles de gaz. Muqueuse nécrosée. Bile sanglante avec nombreux petits calculs.

Examens histologique et bactériologique. — Inflammation aiguë, phlegmoneuse des parois de la vésicule.

Bacille *Perfringens* dans les parois et dans la bile.

Suites opératoires. — 25 novembre. — Température : 37°,7. Pouls : 70. Douleurs moindres. Peu de sécrétion dans le drain.

27 novembre. — Température : 37°. Pouls : 76. Le drain ne donne plus rien. On l'enlève.

28 novembre. — On raccourcit les mèches.

4 décembre. — On les enlève complètement.

17 décembre. — Le malade sort guéri.

Revu le 24 janvier 1925. Bon aspect général. Ne se plaint de rien. Cicatrice opératoire normale.

OBSERVATION III

(BAUGHER)

Homme de 51 ans.

Début brusque par courbature. Puis douleur dans l'hypocondre droit. Ni constipation. Ni ictère. Hospitalisé au vingtième jour de la maladie.

A ce moment. — Pouls : 96. Température : 103,4 Fahrenheit.

Contracture de l'hypocondre droit. Leucocytose : 8050.

Placé en observation durant huit jours. — Température oscillant entre 99 et 102,4. Délire. Agitation. Durant cette semaine se développe un léger subictère. On pratique l'hémocultue qui donne du Bacille *Perfringens* et du *mucosus capsulatus*. A ce moment : 12.500 globules blancs. 85 % de polynucléaires.

Opération 5 jours après. — Vésicule rompue avec les deux tiers du fond gangréneux. Large abcès sous-hépatique avec pus épais, jaunâtre, mêlé de bile et 2 calculs. Ce pus est fétide. Sa flore est la même que celle du sang, avec en plus un bacille gram négatif, un fusiforme et des cocci.

Guérison.

OBSERVATION IV

(BRÜTT)

Homme de 51 ans.

Pas d'antécédents vésiculaires ou ictériques.

Opération au 9^e jour : cholécystite gangréneuse typique.

Cholécystectomie.

On ne soupçonne pas le *B. Perfringens* à l'opération.

Mais l'examen bactériologique donne des cultures pures de *B. Perfringens*.

Hémoculture négative.

Mort au 13^e jour par broncho-pneumonie.

OBSERVATION V

(BAUGHER)

Homme de 40 ans.

Opération : cholécystostomie et drainage.

Le 20^e jour après l'opération, on enlève le drain et on laisse cicatriser.

L'état général s'aggrave. On fait une hémoculture qui se montre positive pour le Bacille *Perfringens*. On débride. On trouve alors du pus sous tension, avec de la bile dans laquelle on peut mettre en évidence le *B. Perfringens* avec une flore associée peu abondante.

Malgré le drainage, le malade s'aggrave. Il évacue des calculs.

Dix jours après on réintervient : très nombreuses adhérences autour de la vésicule et du pylore. Fistule gastrique consécutive.

Guérison lente.

OBSERVATION VI

(BAUGHER)

Malade opéré pour cholécystite quatre semaines avant son entrée à l'hôpital. Drainage. Guérison.

Entre avec un syndrome liquidien de la base droite.

A la ponction, pus contenant le *B. Perfringens*.

Hémoculture positive pour le même germe.

Réssection costale et drainage.

Leucocytose : 16.000. 90 % de polynucléaires.

Suites opératoires normales. Guérison.

II. - ICTÈRES

L'ictère hémolytique est très fréquent au cours des septicémies à *B. Perfringens*. Pour certains auteurs, tels CHABROL et BÉNARD, il y a, dans tout ictère hémolytique, à côté du facteur sanguin, un facteur hépatobiliaire. Noël FIESSINGER insiste aussi sur l'existence dans ces cas d'une hépatite infectieuse. Il y a cependant, à n'en pas douter, prédominance du facteur sanguin. Tous les expérimentateurs reconnaissent au Bacille *Perfringens* un pouvoir hémolytique intense, dont on peut faire la preuve *in vitro*. On s'accorde même aujourd'hui à penser que ce Bacille est capable non seulement de provoquer l'hémolyse, mais encore de transformer l'hémoglobine libérée en bilirubine. Cet ictère hémolytique a donc une pathogénie bien spéciale, qui ne fait jouer au foie qu'un rôle très restreint. Nullement comparable aux ictères infectieux ordinaires, il ne rentre pas dans le cadre nettement limité de notre étude.

Au cours de deux ictères catarrhaux apyrétiques, GARNIER et SIMON en 1907, recherchèrent les microbes anaérobies par hémoculture. L'un des examens fut négatif. L'autre décela la présence d'un

germe anaérobie, voisin du *B. Serpens* de VEILLON et ZUBER. Cette hémoculture positive fut faite au sixième jour d'un ictère absolument banal, dont l'observation est malheureusement très résumée. Il semble donc y avoir intérêt à pratiquer systématiquement au cours des ictères la recherche des germes anaérobies dans le sang. Cette étude n'a pas encore été faite.

Signalons aussi un cas d'ictère infectieux, rapporté par CHABROL, BROcq et PORIN, où l'ensemencement du sang en milieu anaérobie donna une bactérie dont l'identification ne put être poursuivie par suite d'un accident de laboratoire.

Enfin nous rapporterons intégralement la belle observation que notre maître, M. le Professeur DE LAVERGNE, et notre camarade, le Dr Jean SIMONIN, ont publiée récemment et qui servit de point de départ à ce travail. C'est celle d'un ictère à type catarrhal, qui donna naissance à un ictère hémolytique, avec hémoculture positive pour le *B. Perfringens*. Celui-ci semble donc être intervenu dans la genèse de l'ictère catarrhal et l'infection biliaire provoqua secondairement la septicémie.

OBSERVATION

*Septicémie à bacille « Perfringens » d'origine biliaire
Ictère hémolytique succédant à un ictère franc. — Guérison*

Serp. Victor entre dans notre service le 11 mai 1932 pour ictère.

C'est un sujet de 21 ans, cultivateur dans la région de la Drôme, dont le père serait mort en 1929 de tuberculose pulmonaire. Sa mère, deux frères et une sœur seraient en bon état de santé. Lui-même n'aurait eu que la rougeole dans son enfance. Habituellement très vigoureux, il dit n'avoir pas été alité depuis sa jeunesse : pas d'accident d'ordre respiratoire ; pas de maladie vénérienne ; en particulier pas de diarrhée, de vomissements, d'ictère ou de troubles digestifs.

Il se trouvait en bonne santé le dimanche 3 avril, lorsqu'une demi-heure après avoir mangé, le matin, à jeun, plusieurs tranches de saucisson, il ressentit une douleur extrêmement vive et soudaine au creux épigastrique et sous les fausses côtes droites. Pendant un quart d'heure, la souffrance est très aiguë, le tenant immobile, pâle et couvert de sueurs froides. Il n'y eut point de vomissements. Peu à peu la douleur s'apaise et un peu plus tard il présenta de la diarrhée. Pendant tout le reste de la journée, douleur dans la région lombaire, assez vague et mal localisée.

Le lendemain, lundi 4 avril, il s'aperçut qu'il était légèrement ictérique et se sentit très las. Pendant trois jours, il demeura dans cet état sans fièvre (mesure thermométrique effectuée chaque jour) ; les selles n'étaient pas, semble-t-il, décolorées.

Le jeudi 5 avril, il entre à l'hôpital, dans un service qui n'était pas le nôtre. L'ictère était très atténué. Pas de fièvre. Selles colorées. Pas de prurit. Pouls à 60. Présence de pigments biliaires dans les urines. Foie normal. Région vésiculaire légèrement douloureuse à la pression. Le malade reste asthénique.

Les jours suivants, l'ictère achève de s'effacer. La sensation de fatigue persiste.

Le 9 avril, sans frisson, la température s'élève à 38°,4. 38°,4 encore le lendemain. 39°,3 le surlendemain. Petit plateau de deux jours. Puis baisse lente avec retour en lysis régulier à 37° en quatre jours.

Le 11 avril, c'est-à-dire deux jours après l'apparition de la fièvre, on constate une réapparition de l'ictère, et le malade est évacué dans notre service. Malade très abattu, asthénique, un peu anxieux, dyspnéique avec langue sale, mais sans aucune fuliginosité. Pouls à 90, régulier, de faible tension. Respiration accélérée, sans signes pulmonaires. On constate l'existence d'un ictère léger, mais net, de teinte pâle, avec cyanose nettement appréciable des lèvres, qui semble prolonger la nuance de l'ictère. Pas de prurit. Foie de volume normal. Matité de la rate appréciable sur deux travers de doigt. Pas d'hémorragies. Selles colorées sans diarrhée. Urines abondantes de teinte rouge (hémoglobinurie).

Dès le 3^e jour, la température commence à céder. La cyanose et l'ictère s'atténuent. Les urines sont moins fortement colorées. Le pouls s'abaisse à 72.

Dans les jours suivants l'ictère et la cyanose disparaissent. Les urines s'éclaircissent. Le diagnostic de septicémie à *Bacille Perfringens* étant alors porté grâce aux résultats de l'hémoculture, on recherche le troisième signe capital de l'ictère hémolytique : la teinte bourgogne du sérum. Mais à ce moment de la convalescence, ce signe n'est pas trouvé.

Le 15 avril, apyrexie qui sera définitive. Il ne subsiste plus que l'anémie marquée. L'asthénie elle-même qui avait été accusée, a disparu.

Le 30 avril, guérison. Il ne subsiste plus qu'une légère anémie qui va très rapidement disparaître.

Examens de laboratoire. — Hémoculture faite à la période d'état : a donné naissance à un bacille anaérobie strict, possédant toutes les caractéristiques du *Bacille Perfringens*, y com-

pris un pouvoir hémolytique intense, et aussi les propriétés pathogènes expérimentales.

Ultérieurement, la recherche du pouvoir agglutinant du sérum s'est montrée négative, comme il est de règle pour les infections à Bacille *Perfringens*.

A la convalescence :

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	5.000
Grands mononucléaires	17
Moyens mononucléaires	7
Lymphocytes	8
Polynucléaires neutrophiles	65
Polynucléaires éosinophiles	3

Urines : ni albumine, ni sucre, ni pigments, ni sels biliaires.
Traces d'urobiline.

Cholestérinémie : 2,20 gr. le 18 avril ; 1,60 gr. le 13 mai.

Résistance globulaire (hématies lavées) légèrement augmentée : 4,2.

Cholécystographie (après foriod) : vésicule non apparente.
Pas de calcul visible.

Tubage duodenal : Dans aucun des échantillons des 3 biles, la culture en anaérobiose n'a révélé le Bacille *Perfringens*.

Cette observation appelle quelques commentaires. D'abord il y a succession chez ce malade de deux ictères, l'un apyrétique franc, l'autre plus léger mais fébrile. Le premier peut s'expliquer mécaniquement. Il semble qu'ici, comme dans les ictères a potu nimio des anciens auteurs, il y ait eu, à la suite de l'ingestion d'un aliment indigeste en excès, spasme douloureux du sphincter d'Oddi. Puis grâce à cette perturbation passagère de l'excrétion biliaire, le *B. Perfringens* s'est multiplié dans les voies biliaires. Enfin, des voies

biliaires gagnant la circulation générale, il a marqué son passage par l'apparition d'un ictère hémolytique. Mais cet ictère hémolytique dénote une véritable septicémie dont nous trouvons ici le premier et seul exemple. Jusqu'à présent nous avons rencontré des infections biliaires isolées, d'autres compliquées de bactériémies avec hémoculture positive. Cette observation prouve que ces infections biliaires peuvent être l'origine de septicémies véritables, avec leur traduction clinique habituelle : l'ictère hémolytique.

Un autre point que les auteurs mettent bien en relief c'est la bénignité apparemment paradoxale de cette septicémie. Dire ictère hémolytique à *B. Perfringens*, équivaut presque toujours à poser un arrêt de mort. Les exceptions à cette règle sont rares et motivées d'ordinaire par une thérapeutique énergique, médicale, par le sérum comme dans l'observation de CAUSSADE et GLÜCK, chirurgicale le plus souvent, hystérectomie, amputation d'un membre suivant les cas. Ici aucun traitement ne fut appliqué. Il y eut guérison spontanée. Ce fait s'explique aisément si l'on se remémore quelques traits de la biologie du *B. Perfringens*. L'oxygénation du sang lui est défavorable, et comme l'écrivent BÆZ et SCHREIBER : « Ce n'est que lorsque les germes sont déversés en masse dans la circulation par un foyer infectieux, où ils se multiplient abondamment, qu'ils peuvent contribuer concurremment avec ce foyer initial à produire une maladie grave. Le pronostic de la bactériémie semble commandé par le foyer d'infection initial. » Si la septicémie a guéri spontanément, c'est parce que

l'infection biliaire originelle, peu intense, n'a été elle-même que temporaire et s'est éteinte spontanément. Grâce aux troubles apportés par l'ictère catarrhal, le *B. Perfringens* a reconquis un peu de sa virulence, habituellement émoussée au contact de la bile. Mais les conditions sont redevenues normales dans les voies biliaires; la culture du bacille a été à nouveau gênée, partiellement entravée par la bile. Localement il n'y a eu qu'une flambée inflammatoire passagère, suffisante pour amener une décharge bacillaire dans le sang, mais incapable de la prolonger ou de la renouveler. Telle est l'hypothèse qui explique le mieux la bénignité exceptionnelle de l'ictère hémolytique signalé dans cette observation.

Enfin, une dernière question peut se poser : celle des rapports exacts entre l'ictère catarrhal du début et l'infection biliaire à *B. Perfringens*.

Nous avons admis plus haut que l'ictère était dû à un spasme du sphincter de Oddi, et que l'infection biliaire à *B. Perfringens*, favorisée par la stase, était secondaire. Cette conception se concilie bien avec l'évolution apyrétique de l'ictère catarrhal. Mais on peut néanmoins se demander si l'intoxication alimentaire n'a pas déterminé une infection ascendante des voies biliaires par le bacille *Perfringens*. Celle-ci, soit par cholédocite et gêne mécanique, soit par hépatite discrète, aurait provoqué l'ictère à type catarrhal. Entre ces deux théories pathogéniques, nous ne pouvons pas prendre parti, car nous ne possédons aucun autre exemple d'ictère à *B. Perfringens*, dont l'analyse nous aiderait à résoudre ce problème.

Pour les ictères, plus encore que pour les angiocholécystites à *B. Perfringens*, la littérature est pauvre. Les cas en doivent être rares, mais l'attention jusqu'ici n'était pas attirée sur eux. Souhaitons que ce chapitre de pathologie, à peine ouvert, s'enrichisse bientôt d'observations nouvelles.

III. - CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Après avoir rapporté quelques exemples d'infections biliaires à *B. Perfringens*, nous allons réunir les caractères communs de ces observations, afin d'établir l'étude clinique générale de ces infections.

A). — **Étiologie**

Le premier fait à noter, c'est la rareté des observations. Certes, notre étude n'est pas absolument complète. Un certain nombre d'observations publiées en langue étrangère ont pu nous échapper. Il est certain aussi que bien peu de recherches systématiques ont été faites sur ce sujet, et que par conséquent il est des cas qui ont passé inaperçus. WAHLBERG seul a fait une étude sérieuse de cette question; il n'a réuni qu'un nombre infime d'observations, quatre pour mille cas examinés. Malgré l'ignorance qui règne encore dans ce domaine, on peut affirmer déjà le caractère exceptionnel des infections biliaires à *B. Perfringens*.

L'âge ne paraît pas intervenir dans l'étiologie de cette affection, bien que la plupart des malades aient dépassé 40 ans.

Le sexe n'intervient pas non plus ; l'homme paraît cependant un peu plus souvent atteint que la femme. Tous les malades de BAUGHER, celui de KIRCHMAYER sont des hommes.

Parmi les causes prédisposantes, une place très importante doit être réservée à la lithiase biliaire. La présence de calculs est signalée dans les observations de GILBERT et LIPPMANN, dans celle de KIRCHMAYER, dans les deux cas de BRUTT rapportés par WAHLBERG, dans l'observation IV de WAHLBERG, dans la première observation de BAUGHER. Dans la grande majorité des cas, l'infection à *B. Perfringens* se développe sur des voies biliaires déjà altérées par la lithiase, sur des tissus déjà malades.

Parfois aussi, le *B. Perfringens* est associé à d'autres bactéries. Dans les deux observations de BRUTT, il est accompagné du colibacille et du pneumocoque. Dans un cas, BAUGHER signale le *mucosus capsulatus* à côté du *B. Perfringens*, et dans une autre observation, il parle d'une flore associée peu abondante. LIPPMANN trouve presque toujours plusieurs germes anaérobies associés.

Les facteurs étiologiques les plus importants sont donc la lithiase biliaire et les associations microbiennes. La grande rareté des infections biliaires à *B. Perfringens* est également à retenir.

B). — Pathogénie

Par quelle voie, ascendante ou descendante, le bacille *Perfringens* envahit-il les voies biliaires ? Sa

présence constante dans l'intestin, son existence dans le sang au cours des septicémies, rendent ces deux voies possibles. Mais il nous semble que la voie descendante est rarement suivie par le germe. Les septicémies à *B. Perfringens* d'origine puerpérale ont été minutieusement étudiées ; nulle part il n'est fait mention d'une localisation biliaire secondaire. Seule une observation de WAHLBERG, déjà citée, peut sans preuve certaine être rangée dans ce groupe.

L'infection ascendante, ou autogène si l'on admet la présence du *B. Perfringens* saprophyte dans le dernier segment du cholédoque, s'appuie au contraire sur un certain nombre d'arguments : l'existence à l'origine du syndrome d'une intoxication alimentaire (observation DE LAVERGNE) ; l'association fréquente du *B. Perfringens* avec d'autres germes anaérobies ou avec le colibacille, tous hôtes normaux de l'intestin ; le fait que toujours, quand il existe une autre localisation du germe, telle une pleurésie putride, c'est la cholécystite qui est la première en date.

Par conséquent, et c'est là aussi la conclusion des auteurs allemands qui ont étudié cette question, l'infection biliaire à *B. Perfringens* se produit le plus souvent par voie ascendante. Tout au plus pourrait-on admettre une infection hématogène, mais à court circuit. Le *B. Perfringens*, grâce à une lésion de la paroi intestinale, parvient à pénétrer dans un rameau de la veine porte. Il est donc amené jusqu'au foie qui l'arrête et empêche ainsi son passage dans la circulation générale. Du foie, le bacille est éliminé par les voies biliaires et retourne à l'intestin. Si la glande

hépatique ne suffit plus momentanément à sa fonction d'arrêt, il y aura bactériémie transitoire. Si les voies biliaires sont altérées par la lithiase, si elles sont déjà infectées par le *Coli Bacille* ou quelque autre germe, s'il y a obstacle au cours de la bile, le *B. Perfringens* pourra profiter de ces conditions locales de moindre résistance aux infections, pour se fixer dans la vésicule ou les canaux excréteurs : l'infection biliaire à *B. Perfringens* se développera.

Nous admettons donc que cette infection est dûe toujours à un microbe d'origine intestinale, qui envahit le cholédoque par voie ascendante ou qui, après une courte migration dans le système porte, est rejeté par le foie dans les voies biliaires. L'infection est toujours endogène. Dans la gangrène gazeuse des membres, c'est un bacille d'origine tellurique qui intervient. Pour les infections puerpérales, les deux mécanismes sont possibles : tantôt microbe tellurique apporté par un instrument malpropre, tantôt microbe d'origine intestinale ayant gagné le vagin par suite de la proximité des orifices anal et vulvaire, puis envahissant l'utérus. Mais dans cette infection puerpérale, c'est grâce à un détour, presque par surprise, que le saprophyte de l'intestin peut devenir pathogène. Par leurs relations anatomiques, les canaux biliaires paraissent plus directement exposés à l'infection par le *B. Perfringens* que le tractus génital. Elles sont cependant plus rarement atteintes, grâce à l'intervention d'un véritable mécanisme de défense : l'action anti-putride de la bile.

C). — **Symptomatologie - Pronostic
et Traitement**

Comme nous l'avons déjà signalé, seule une recherche systématique du *B. Perfringens* dans le pus des cholécystites peut y faire découvrir ce germe. C'est dire que la symptomatologie n'a dans ce cas rien de particulier, et presque tous les auteurs reconnaissent que, même à l'opération, même pièce en main, le diagnostic ne peut être fait, et que seuls les examens de laboratoire révèlent l'intervention du *B. Perfringens*. On a décrit quelques rares cas de cholécystite gangréneuse, mais celle-ci peut être le fait de microbes banaux. Quant à la présence de gaz, elle n'est signalée que dans l'observation de KIRCHMAYER.

Cette absence de la symptomatologie habituelle n'est pas spéciale aux infections biliaires. Dans certaines infections puerpérales, rien ne permet localement de reconnaître l'intervention d'un microbe anaérobie. Pour les plaies de guerre, la même anomalie peut se rencontrer : pas de complication gangréneuse locale, et cependant septicémie à *B. Perfringens* rapidement mortelle. L'observation de LÉVY, COTTE et LATARJET est un bel exemple de cette évolution locale banale, compliquée d'une septicémie à *B. Perfringens*. Mais ce qui reste la règle, c'est l'infection gangréneuse putride. La production de gaz, emphysème sous-cutané, emphysème utérin suivant les cas, est le signe diagnostique le meilleur, car le plus souvent rencontré et presque toujours pathognomonique. Au niveau des voies biliaires, il en va autrement : la

gangrène est l'exception, une infection locale sans caractères spéciaux est la règle.

Aussi le diagnostic est-il toujours difficile. Seul le laboratoire peut le fournir. L'existence du *B. Perfringens* dans le pus vésiculaire est une preuve certaine. Sa présence dans le sang ou dans le pus d'un foyer métastatique est un argument de valeur. Le tubage duodenal au contraire ne donne que rarement un renseignement utile.

Le pronostic est loin d'être aussi grave que dans les gangrènes gazeuses, le plus souvent mortelles. Un grand nombre de cas d'infections biliaires à *B. Perfringens* se termine par la guérison. Nos observations en font foi. Néanmoins, la découverte par le laboratoire du *B. Perfringens* dans le pus aggrave le pronostic d'une cholécystite, car des complications sont à craindre. Localement, dans les voies biliaires, le bacille paraît peu virulent. Mais ses propriétés pathogènes n'ont pas disparu. S'il vient à se répandre dans le sang, une greffe secondaire sur un autre organe est possible, et cette complication sera le plus souvent gangréneuse et putride, donc très grave. Parfois aussi, le bacille peut sortir de la vésicule perforée et se développer dans les tissus voisins, le péritoine, l'épiploon, et là encore il reprendra ses propriétés hautement pathogènes. L'infection biliaire à *B. Perfringens* pure, isolée, est donc relativement bénigne. Elle a le pronostic de la forme clinique qu'elle revêt : cholécystite ou ictère infectieux, mais ce pronostic s'assombrit dès que survient la moindre complication à *B. Perfringens*.

Au point de vue thérapeutique, si le diagnostic est fait avant l'intervention dans le cas de cholécystite, on hâtera le moment de l'acte chirurgical pour supprimer rapidement ce foyer d'infection, susceptible d'engendrer des complications gangréneuses de voisinage ou à distance.

Enfin, toujours dès le diagnostic posé, il faudra agir vite et fort avec le sérum antiperfringens. Ce traitement n'a été que peu employé dans les cas que nous avons rapportés. Il ne présente cependant nul danger et son efficacité paraît certaine, depuis la large expérimentation qu'on en a pu faire durant la guerre 1914-1918.

PARALLÈLE

ENTRE

LES DONNÉES BACTÉRIOLOGIQUES ET LES DONNÉES CLINIQUES

Nous venons de faire des infections biliaires à bacille *Perfringens* deux études complètement distinctes, l'une réalisée au laboratoire, l'autre tirée des observations de la clinique. Le moment est venu de comparer les constatations faites dans ces deux domaines, de mettre en parallèle les conclusions expérimentales et les données de la pathologie humaine. C'est dans ce but que nous avons dressé le tableau suivant :

Etudes des infections biliaires

<i>En clinique</i>	<i>Au laboratoire</i>
I. Les infections biliaires existent.	I. Le Bacille <i>Perfringens</i> pousse en bile.
II. Elles sont peu fréquentes.	II. La bile est pour lui un mauvais milieu de culture,
III. Elles sont rarement gangréneuses,	III. qui diminue ses propriétés fermentatives.
IV. exceptionnellement d'origine hémotogène,	IV. La septicémie expérimentale ne provoque jamais d'infection biliaire vraie.

- | | |
|--|--|
| V. le plus souvent d'origine intestinale. | V. Le <i>B. Perfringens</i> est un hôte normal de l'intestin humain. |
| VI. Elles sont favorisées par la lithiase, | |
| VII. et par les associations microbiennes. | |

Nous n'ajouterons pas, à ce tableau, des commentaires inutiles.

Seule l'action favorisante de la lithiase et des associations microbiennes ne trouve pas d'explication dans nos travaux expérimentaux. C'est que d'autres avaient établi depuis longtemps les caractères biologiques généraux du bacille *Perfringens*. La lithiase favorise peut-être l'infection biliaire grâce aux modifications chimiques de la bile qu'elle entraîne; CHIRAY et MARCOTTE ont montré, en 1930, que la bile B des cholécystites lithiasiques contient moins de sels biliaires que normalement. Mais son action s'explique mieux encore par les lésions histologiques qu'elle provoque. Dans toutes les infections locales à *B. Perfringens*, aussi bien pour la gangrène gazeuse des membres que pour les infections puerpérales, le terrain joue un rôle important. Des lésions préexistantes, muscles broyés, contus, mortifiés, ligatures artérielles ou veineuses, débris placentaires mal nourris, parfois complètement détachés, paraissent être indispensables au développement secondaire du *B. Perfringens*. Au niveau des voies biliaires, c'est la lithiase qui réalise le plus souvent ces conditions de terrain.

La fréquence des associations microbiennes est

aussi un trait bien connu de la biologie du *B. Perfringens*. « Il est difficile de trouver, dit WEINBERG, une espèce dont la virulence soit plus nettement renforcée par une association microbienne que le *B. Perfringens*. » TISSIER, puis WEINBERG et SEGUIN, avaient déjà observé ce fait pendant la guerre, en étudiant la gangrène gazeuse. SACQUEPÉE et DE LAVERGNE en apportent une preuve nouvelle en réalisant, en 1918, leurs belles expériences sur les cobayes protégés. ARONSON, en 1920, le vérifie en associant expérimentalement *B. Perfringens* et *Staphylocoque*. WEINBERG et ALEXA, WEINBERG et Claudie RENARD, en 1928, démontrent que le *B. Perfringens* et le *B. typhique*, le *B. Perfringens* et le *B. Coli*, par leur développement simultané, renforcent le pouvoir pathogène de chacun d'eux pris isolément.

Le *B. Perfringens*, dans sa localisation biliaire, suit fidèlement les lois qui règlent sa biologie; pour qu'il devienne pathogène, un certain nombre de conditions sont nécessaires; moins qu'ailleurs, car placé dans un milieu peu favorable, il ne saurait y échapper.

En résumé, seule l'association de la clinique et du laboratoire permet d'isoler le syndrome: infection biliaire à *B. Perfringens*. Seule l'étude comparée des symptômes morbides de l'infection et des caractères biologiques de son agent microbien explique l'évolution clinique parfois inattendue de ce syndrome.

Avant de conclure définitivement, nous ferons encore une dernière remarque. Nos recherches expérimentales nous ont montré que le *B. Perfringens* pousse dans la bile. Ce point, capital pour l'étude des

infections biliaires, est intéressant aussi comme caractère bactériologique du *B. Perfringens*. En face des contradictions qui règnent à ce sujet, nous avons multiplié les expériences, nous avons contrôlé nos premiers résultats avec une deuxième souche. La même conclusion toujours s'est imposée à nous. Aussi, sur ce point, nous ne pouvons pas nous rallier à la conception de GARNIER et REILLY. Ceux-ci, dans leur travail de 1920, ont essayé de classer les bactéries en deux groupes :

1° Ceux qui poussent bien en milieu bilié.

2° Ceux dont la bile entrave la culture.

Dans le premier groupe, ils rangent les agents habituels des infections biliaires : le *Coli Bacille*, le *B. typhique*.

Dans le deuxième, on trouve des microbes ictérigènes : le pneumocoque par exemple. On y peut mettre aussi un anaérobie, le *B. Funduliformis*, dont TEISSIER, LEMIERRE et leurs élèves, viennent de préciser le rôle pathogène. GARNIER et REILLY classent le *B. Perfringens* parmi ces microbes ictérigènes, qui ne se développent pas en milieu bilié. A l'opposé, nous pensons que le *B. Perfringens* est avant tout un agent d'hémolyse, accessoirement à l'origine d'infection biliaire. Il n'est pas à proprement parler ictérigène ; il ne donne pas d'hépatite. Cependant, l'action modératrice que la bile exerce sur ses cultures interdit de le placer à côté des bactéries, dont la bile favorise le développement. C'est dans un groupe intermédiaire seulement que l'on pourrait ranger le *B. Perfringens*, qui ne se plie pas aux cadres de la classification de GARNIER et REILLY,

CONCLUSIONS

Les infections biliaires à bacille *Perfringens*, dont la littérature n'offre que de rares observations, prennent l'aspect clinique de cholécystite, plus souvent que d'ictère.

Elles ne sont pas fréquemment gangréneuses, et se greffent de préférence sur une vésicule lithiasique. Leur flore bactérienne est presque toujours plurimicrobienne, rarement constituée par le seul bacille *Perfringens*.

Elles se produisent par voie ascendante et peuvent devenir l'origine d'une septicémie.

D'un diagnostic clinique difficile, elles passent souvent inaperçues.

D'un pronostic relativement favorable, elles exigent cependant un traitement chirurgical précoce, qu'il sera toujours bon de compléter par l'injection de sérum anti-*perfringens*.

Tous leurs caractères cliniques s'expliquent bien par les recherches expérimentales. Le bacille *Perfringens* pousse en milieu bilié, mais l'action de la bile sur les cultures se traduit par une abondance moindre, un début retardé, une réduction du dégagement gazeux et de l'odeur, une lyse secondaire plus précoce.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. — Thèse médecine Paris, 1910-11.
- ALVAREZ, MEYER, RUSK, TAYLOR, EASTON. — Problèmes actuels au sujet des infections de la vésicule biliaire. — *The Journ. of the American Medical Association*, 22 sept. 1923.
- AMESTOY. — Les septicémies puerpérales à *Bacillus Perfringens*. — Thèse médecine Paris, 1930.
- BAIZE. — Les septicémies à *Bacillus Perfringens*. — *Gazette des Hôpitaux*, 4 janvier et 11 janvier 1930.
- BAIZE et MEYER. — Sur un cas de septicémie puerpérale à *Bacillus Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, 15 novembre 1929.
- BARTH et RIST. — Pleurésie putride à microbes anaérobies d'origine biliaire. — *Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, 1901, p. 458.
- BAUGHER. — Le Bacille *Perfringens* dans le sang (avec observations). — *Journ. of the Americ. Méd. Association*, 1914, p. 1153.
- BERTHELOT, RAMON, GRASSET et AMOUREUX. — Sur quelques particularités des cultures de bactéries et de champignons inférieurs en milieux biliés. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1927, t. I, p. 963.
- BESSON. — Technique microbiologique. Baillièrre éditeurs, 1924.
- BËZ et SCHREIBER. — Les bactériémies à *B. Perfringens*. — *Presse médicale*, 14 septembre 1927.

- BOIDIN et DE GENNES. — Hépatonéphrite à *B. Perfringens*, d'origine puerpérale. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 avril 1926.
- BRÜTT. — Infection à *B. Perfringens* du pancréas et pancréatite nécrotique. — *Virchow's Archiv.*, 1923, p. 246.
- BRYAN WILLIAMS et MC LACHLAN. — L'étiologie des cholécystites, observations bactériologiques. — *The Lancet*, 16 août 1930.
- CARNOT et LIBERT. — De quelques applications pratiques du tubage duodenal au diagnostic et au traitement. — *Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 avril 1922, p. 229.
- CAUSSADE et GLUCK. — Septicémie à *B. Perfringens* d'origine buccodentaire. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 juillet 1927.
- CHARBROL, BROCCQ et PORIN. — Les enseignements de la cholécystostomie dans les ictères infectieux. — *Presse médicale*, 6 juillet 1932.
- CHABROL et BENARD. — Recherches sur la physiopathologie des ictères. — *Gazette des Hôpitaux*, 19 février 1921.
- CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire. — Masson éditeurs, 1927.
- CHIRAY et MARCOTTE. — Les sels biliaires de la bile au cours des cholécystites. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 mai 1930.
- CHOUKEVITCH. — Recherches sur la flore microbienne du gros intestin des bovidés et des moutons. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 246.
- COHENDY. — Aperçus sur la morphologie de la flore intestinale de l'Homme. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1906, t. I, p. 415.
- COSTA et TROISIER. — Le bacille ictérigènes. — Plusieurs publications des *C. R. Soc. de Biologie*, décembre 1915 et février, mars, avril 1916.
- FEUILLÉE, MOUZON et DAVID. — Un nouveau cas de septicémie puerpérale suraiguë à *B. Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 octobre 1926, p. 1453.

- FIESSINGER et VIGNES. — Septicémie à anaérobies. Ictère pleiochromique et surrénalite hémorragique au cours d'un phlegmon gangréneux de la cuisse. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 mars 1916.
- FIESSINGER, WERTHEIMER et MEYER. — Anémie pernicieuse plastique au cours d'un pyopneumothorax à *B. Perfringens*. — *Lyon Chirurgical*, janvier 1919.
- FRAENKEL. — L'action sur le sang du *B. Perfringens*. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 20 mars 1919, p. 317.
- FRIESLEBEN. — La bactériologie des vésicules biliaires extirpées. — *Münchener Medizin. Wochenschrift*, 13 janvier 1928.
- FULD. — Contribution à la bactériologie de la vésicule biliaire. — *Archiv f. Klinische Chirurgie*, 3 mars 1927, p. 349.
- GARNIER et REILLY. — Le rôle des bacilles du groupe typhique dans l'étiologie des ictères infectieux. — *Revue de Médecine*, 1920.
- Les formes bénignes des ictères infectieux primitifs. — *Revue de Médecine*, 1920.
- L'infection secondaire des voies biliaires dans la spirochetose ictérigène et dans l'ictère aigu apyrétique prolongé. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} mars 1918.
- GARNIER et SIMON. — Septicémies à microbes anaérobies au cours de divers états infectieux. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 octobre 1907.
- Septicémies d'origine intestinale chez les lapins immobilisés. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, p. 645.
- De la septicémie observée chez les lapins soumis au régime carné. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 14 décembre 1907.
- GAUDIER, FIESSINGER et MONTAZ. — Importance du terrain dans le déterminisme des grands accidents infectieux par les anaérobies. — *C. R. Soc. de Biologie*, 21 octobre 1916.
- GILBERT et LIPPMANN. — Recherches bactériologiques sur les cholecystites. — *C. R. Soc. de Biologie*, 19 juillet 1902.

- Du microbisme normal des voies biliaires extra-hépatiques du chien. — *C. R. Soc. de Biologie*, 14 juin 1902.
- GOSSET, DESPLAS et BONNET. — Les perforations de la vésicule biliaire lithiasique en péritoine libre. — *Journal de Chirurgie*, 1925, p. 257.
- GRAHAM et PETERMAN. — Nouvelles considérations sur l'origine lymphatique de la cholecystite, de la choledocite et de la pancréatite associée. — *Archives of Surgery*, 1922, n° 1, p. 23.
- GUILLEMOT, HALLÉ et RIST. — Recherches bactériologiques et expérimentales sur les pleurésies putrides. — *Archives de Médecine expérimentale*, 1904, pp. 571 et 677.
- HALLÉ et MARQUEZY. — Cholecystite perforante et gangréneuse à *B. Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 janvier 1922.
- HOWARD. — Races sérologiques et biochimiques du *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 9 juin 1928, t. II, p. 135.
- HUNTEMULLER. — Les inflammations des voies biliaires du point de vue bactériologique. — *Klinische Wochenschrift*, 26 février 1924.
- JAMBON et DUPONNOIS. — Anémie grave réalisée par une septicémie subaiguë à *B. Perfringens*. Guérison par auto-vaccinothérapie associée à la méthode de Whipple. — *Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, 30 novembre 1928.
- JONES et JOYCE. — Rapports de l'anémie pernicieuse avec les infections de la vésicule biliaire. — *The Am. Journal of the Medical Sciences*, octobre 1924, p. 469.
- KANTZLER. — Bactériophages et bactéries dans le duodenum. — *Klinische Wochenschrift*, 7 mai 1932.
- La bile humaine contient-elle des phages. — *Klinische Wochenschrift*, 3 décembre 1932.
- KIRCHMAYER. — Sur un cas d'infection gazeuse de la vésicule biliaire. — *Zentralblatt f. Chirurgie*, 1925, n° 28, p. 1522.

- KLEINSCHMIDT. — Le *B. Perfringens* dans l'intestin du nourrisson. — *Klinische Wochenschrift*, 16 septembre 1928.
- LAVERGNE (P. de Vezeaux de). — Formes cliniques des septicémies aiguës ou chroniques à virus connus ou inconnus. — *Rapport au XIX^e Congrès Français de Médecine*, Paris 1927.
- LAVERGNE (P. de Vezeaux de) et SIMONIN. — Septicémie à *B. Perfringens* d'origine biliaire. Ictère hémolytique succédant à un ictère franc. Guérison. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 janvier 1933.
- LAVERGNE (P. de Vézéaux de), KISSEL, SIMONIN et LÉVY. — Bacille *Perfringens* et bile. — *Société de Biologie de Nancy*, 14 mars 1933.
- LEMIERRE, REILLY, LAYANI et FRIEDMANN. — Septicémie primitive due au *B. Funduliformis*. . . *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 février 1933.
- LÉVY, COTTE et LATARJET. — Un cas de septicémie à *B. Perfringens* compliquant une blessure de guerre. — *Paris médical*, 28 août 1915, p. 311.
- LIBERT. — Le tubage duodénal. — Thèse médecine Paris, 1924.
- LISBONNE. — Actions microbiennes dans le tube digestif. — *Traité de Physiologie de Roger et Binet*, t. II.
- LIPPMANN. — Le microbisme biliaire normal et pathologique. — Thèse médecine Paris, 1903-1904.
- LORIS MELIKÖW. — Les anaérobies dans la fièvre typhoïde. — *Annales Institut Pasteur*, 1913, p. 541.
- METCHNIKOFF. — Etudes sur la flore intestinale. — *Annales Institut Pasteur*, 1908, p. 929.
- MEYER. — La bactériologie des affections biliaires et sa signification pathogénique. — *Klinische Wochenschrift*, 14 janvier 1933, p. 73.
- La signification de l'enterocoque dans les infections des voies biliaires. — *Klinische Wochenschrift*, 9 décembre 1924, p. 2291.

- MICHEL, DE LAVERGNE et ABEL. — Etiologie de l'appendicite gangréneuse. — *Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1^{er} janvier 1927.
- NICOLLE et ADIL BEY. — Action de la bile sur le pneumocoque et diverses autres bactéries. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 20.
- OURANOFF. — Hémotoxine du *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 23 juillet 1917.
- PARTURIER. — Semciologie biliaire. — Doin éditeur, 1926.
- PESCH et HOFFMANN. — La bactériologie des voies biliaires. — *München. Medizinische Wochenschrift*, 5 octobre 1928.
- PETERMANN. — La cholecystite et ses complications. — *Surgery Gynecology and Obstetrics*, avril 1923, p. 522.
- POTÉZ et COMPAGNON. — Sur un bacille anaérobie isolé d'une cholecystite suppurée chez l'Homme. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1^{er} juillet 1922.
- RAPHAEL. — Note sur le *B. Perfringens*. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, p. 565.
- RIST et RIBADEAU-DUMAS. — Absès du foie et angiocholite au cours des septicémies expérimentales à microbes anaérobies. — *C. R. Soc. de Biologie*, 30 novembre 1907.
- ROGER. — Le paradoxe de l'acholie intestinale. — *La Presse médicale*, 2 octobre 1912.
- Le rôle antiputride de la bile. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1915, p. 545.
- ROUGENTZOFF. — La flore intestinale des lapins nourris de carottes et des lapins soumis à l'inanition. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, p. 639.
- SACQUÉPÉE et DE LAVERGNE. — Sur la gangrène gazeuse. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 décembre 1918.
- SIMON (J.). — Le pyopneumocholecyste et son diagnostic radiologique. — *Presse médicale*, 21 décembre 1932.
- SIMONDS. — Les effets de l'oxygène sur le *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 4 novembre 1916.

- SORDELLI et FERRARI. — Quelques propriétés du sérum antimicrobien contre le *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1931, t. I, p. 141.
- TEDESCHI. — Analyse dans *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1932, p. 813.
- TEISSIER, REILLY, RIVALIER et LAYANI. — Contribution à l'étude des septicémies primitives à microbes anaérobies. Etude clinique et expérimentale d'un cas de septicémie due au *B. Fonduliformis*. — *Paris Médical*, 30 mars 1929.
- TEISSIER, RIVALIER et THUREL. — Sur un cas de septicémie puerpérale suraiguë à *B. Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 avril 1926, p. 597.
- TISSIER. — Recherches sur la flore intestinale normale des enfants âgés de 1 à 5 ans. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, p. 189.
- Répartition des microbes dans l'intestin du nourrisson. — *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1905, p. 109.
- Recherches sur la flore bactérienne des plaies de guerre. — *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1916, p. 681.
- Etudes d'une variété d'infection intestinale chez le nourrisson. — *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1905, p. 273.
- THAON. — Septicémie à microbes anaérobies consécutive à une chute dans une fosse d'aisances. — *C. R. Soc. de Biologie*, 16 mai 1908.
- THIROLOIX et STEVENIN. — Pleurésie fétide à *B. d'Achalme*. Biologie du parasite. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 mars 1908.
- TROISIER et CLÉMENT. — Les ictères infectieux. — Doin éditeurs, 1930.
- TSIKLINSKY. — Contribution à l'étiologie des diarrhées des nourrissons. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 517.
- UKIL. — Un anaérobie œdématogène de l'appendicite. — *C. R. Soc. de Biologie*, 4 novembre 1922, p. 1009.
- VACHEZ. — Tubage duodénal et indications thérapeutiques. — Thèse médecine Lyon, 1928-29.

- VAUCHER et WÖRINGER. — Septicémies. Septicopyohémies. Bactériemies. — Doin éditeurs, 1924.
- VERHOOGEN et MILLET. — Un cas de septicémie mixte à *B. Perfringens* et staphylocoque. — *Société Clinique des Hôpitaux de Bruxelles*, 13 octobre 1928.
- VINCENT et STODEL. — Sur un sérum préventif et curatif de la gangrène gazeuse. — *Académie des Sciences*, 16 juillet 1918.
- VINZENT. — Syndrome hémorragique au cours d'une bactériurie à *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 7 décembre 1929.
- WAHLBERG. — Infection de la vésicule biliaire à *B. Perfringens*. — *München Medizin. Wochenschrift*, 1927, n° 49.
- WAGNER. — Contribution à la bactériologie des voies biliaires. — *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1922, n° 1, p. 41.
- WEINBERG. — Septicémie à *B. Perfringens* dans la fièvre typhoïde. Emploi du sérum antigangréneux. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, t. I, p. 135.
- Facteurs d'évolution des infections polymicrobiennes. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3 janvier 1933.
- WEINBERG et ALEXA. — Bacille *Perfringens* et anémie pernicieuse. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, t. II, p. 567.
- WEINBERG et BAROTTE. — Toxines du *B. Perfringens* et sérum antiperfringens. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1929, t. I, p. 733.
- WEINBERG et COMBIESCO. — Lésions provoquées dans l'organisme animal par l'injection intraveineuse de toxine du *B. Perfringens*. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, t. I, p. 1091.
- WEINBERG et GUINSBOURG. — Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. — *Monographies de l'Institut Pasteur*, 1927.
- WEINBERG et NASTA. — Rôle des hémolysines dans l'intoxication microbienne. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, p. 690.

- WEINBERG, PRÉVOT, DAVESNE et RENARD. — Flore microbienne des appendicites aiguës. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, t. I, p. 749.
- WEINBERG et SEGUIN. — La gangrène gazeuse. — *Monographies de l'Institut Pasteur*, 1918.
- WEINBERG et THIBAUT. — Emploi du sérum antiperfringens dans les cas graves de fièvre typhoïde. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1927, t. II.
- WEILL. — Les septicémies puerpérales à *B. Perfringens*. — Thèse Médecine, Paris, 1932.
- WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI, LÉON-KINDBERG. — Ictère grave d'origine hémolytique dû au *B. Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 10 novembre 1911, page 335.
- WIDAL et MAY. — Infarctus pulmonaire post arsénobenzolique. Infection latente par le *B. Perfringens*. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 juin 1925.
- ZUBER et LEREBoullet. — Cholécystite calculeuse. Perforation. Péritonite toxique. — *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 18 décembre 1898.
-

VU:
Nancy, le 7 Mars 1933.
Le Président de Thèse,
DE LAVERGNE.

VU ET APPROUVÉ:
Nancy, le 7 Mars 1933.
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Nancy, le 8 Mars 1933.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil
de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION	7
II. — ETUDE EXPÉRIMENTALE	11
a) Mécanismes d'infection des voies biliaires..	11
b) Le Bacille <i>Perfringens</i> chez l'homme.....	12
c) Le Bacille <i>Perfringens</i> chez les animaux..	15
d) Les infections biliaires expérimentales à Bacille <i>Perfringens</i>	20
c) Bacille <i>Perfringens</i> et bile	32
III. — ETUDE CLINIQUE	47
a) Angiocholécystites	50
b) Ictères	68
c) Considérations cliniques	75
IV. — PARALLÈLE ENTRE LES DONNÉES BACTÉRIOLO- GIQUES ET LES DONNÉES CLINIQUES	83
V. — CONCLUSIONS	87
VI. — BIBLIOGRAPHIE	89
